

REGIA CLINICA OTO-RINO-LARINGOIATRICA DI ROMA
DIRETTA DAL PROF. GH. FERRERI

Prof. G. BILANCONI e Prof. L. T. CIPOLLONE

SUL CONCETTO E SULL'ISTOGENESI DEGLI ENDOTELIOMI

Estratto dagli *Atti della Clinica oto-rino-laringoiatrica*
della R. Università di Roma, anno 1912

ROMA
TIP. DEL CAMPIDOGLIO - JORI & C.
Via delle Tre Pile, 5

—
1913

REGIA CLINICA OTO-RINO-LARINGOIATRICA DI ROMA
DIRETTA DAL PROF. GH. FERRERI

Prof. G. BILANCONI e Prof. L. T. CIPOLLONE

SUL CONCETTO E SULL'ISTOGENESI DEGLI ENDOTELIOMI

Estratto dagli *Atti della Clinica oto-rino-laringoiatrica*
della R. Università di Roma, anno 1912

ROMA
TIP. DEL CAMPIDOGLIO - JORI e C.
Via delle Tre Pile, 5

1913

Sul concetto e sull'istogenesi degli endoteliomi

Prof. G. BILANCIONI e Prof. L. T. CIPOLLONE

Numerose questioni controverse sulla intima natura, sulla derivazione, sul significato degli elementi formativi degli endoteliomi rendono tuttora incerta la trattazione di questi neoplasmi e discussa persino la loro definitiva classificazione tassinomica.

Avendo potuto studiare molti tumori in diversa fase di sviluppo, primitivi o recidivanti, con le note delle produzioni originate dal lavoro neoplastico degli endoteli, ci siamo adoprati di seguire, il più esattamente possibile, l'andamento dei fatti che vengono svolgendosi in questi interessanti tipi oncologici; e senza la pretesa di esaurire l'argomento, nè la presunzione di dar nuovi nomi — che troppo già oscurano la descrizione di molti autori — si è cercato soltanto di fissare con obbiettività ordinata tutte le questioni fondamentali che si incontrano e debbono superarsi per risolvere il problema della natura e dello sviluppo degli endoteliomi.

Prima di esporre i risultati delle nostre ricerche, dobbiamo riassumere, in modo sintetico, il patrimonio di conoscenze acquisite sull'argomento: questa storia critica servirà a gettar qualche luce su varie questioni, che incontreremo poi, nella discussione dei nostri reperti.

*
* *

I tumori compresi nel gruppo degli endoteliomi sono stati descritti in parte fra i *sarcomi* e in parte fra i *cancro*. Infatti vi sono tumori endoteliali che con gli epitelomi presentano spiccata somiglianza, come ve ne sono altri che si avvicinano ai sarcomi. Data questa difficoltà di giudizio, la classificazione più logica di essi deve basarsi sul criterio istogenetico: diciamo *endoteliomi* quei tumori che tutto fa credere provengano dagli endoteli dei vasi sanguigni, linfatici e delle sierose. Il riunire tutti questi tumori in un solo gruppo è giustificato anche dai loro caratteri e soprattutto dalla loro evoluzione.

Una prima grave difficoltà nella classificazione degli endoteliomi, deriva da ciò che il concetto di « endotelio » non è uniforme presso i vari autori, ma presenta notevoli divergenze. È noto come i rivestimenti epiteliali possano trarre origine dai diversi foglietti embrionali: l'epidermide e le glandole cutanee dal *foglietto esterno* o *ectoderma*; l'epitelio del canale intestinale e delle sue glandole, quello dell'apparato respiratorio dal *foglietto interno* o *entoderma*. Altri rivestimenti epiteliali — dei vasi, delle grandi cavità sierose — provengono invece dal *foglietto medio* o *mesoderma* e più propriamente dal *mesenchima*, che in massima parte ne deriva. Questa differenza embriogenetica ha condotto His, Tiersch e Rindfleisch a stabilire delle divisioni nette dal punto di vista fisiologico e patologico, secondo che gli epiteli nascono dall'ecto o dal mesoderma, differente origine che corrisponderebbe sempre — secondo ritenevano non esattamente — a una struttura diversa.

His (1865) giudicò conveniente dar loro nome proprio, riservando ai primi quello di epitelio, proponendo la parola *endotelio* (1) per quei tessuti costituiti di elementi per lo più

(1) La parola *endotelio*, nell'intento di His avrebbe dovuto essere il *pendant* di epitelio. Ora, il nome epitelio fu introdotto da Federico Ruysch nel 1715 e fu da prima adoperato a significare la sot-

appiattiti, che formano un sottile strato rivestente la superficie delle cavità chiuse del corpo e senza sostanza intercellulare evidente: così gli elementi piatti delle cavità articolari, della dura madre, delle grandi cavità sierose (pleura, pericardio, peritoneo), dell'interno dei vasi sanguigni e linfatici, degli spazi interstiziali dei connettivi (Ribbert). Ma molti autori, specialmente francesi, adoperarono la parola anche in significato più lato, volendo intendere con tal nome tutti gli elementi piatti disposti a un solo strato: così dissero appartenere agli endoteli le cellule appiattite, a contorni poligonali, che rivestono l'interno della *capsula di Bowman* e chiamarono endoteli gli epitelii degli alveoli polmonari, epitelii che — come è noto — sono di origine entodermica.

D'altra parte, l'espressione di « epitelio » fu pure adoperata in senso più lato di quello che le spettò per generale consenso: alcuni, tra cui Ranvier, chiamarono invero epitelii tutti i rivestimenti cellulari senza sostanza interstiziale. I fratelli Hertwig pensarono — pur sollevando gravissime obiezioni di ordine embriologico e anatomo-comparato che qui dobbiamo omettere — che lo strato dell'endotelio di His e Frey non differisca da quello che riveste il corpo, l'intestino e le altre cavità aperte esternamente. Essi distinguono due categorie di tessuti: gli *epitelii*, nei quali le cellule sono riunite in lamine, e il *mesenchima*, *Zwischenblatt*, in cui le cellule si distaccano, mutano di forma e si raggruppano a rete. E, volendo anche concedere una parte di vero in quanto questi autori affermano, se in molti celomati il rivestimento della cavità pleuro-peritoneale si può far derivare dall'estroflessione del foglietto interno, non si può dire

tile membranella epidermica, che riveste le papille tattili del prolabio (ἐπί-θνηλή papilla); quindi la parola endotelio, avuto riguardo all'origine del termine di paragone, non è felice, ma ha ormai conquistato un posto intangibile nella nomenclatura anatomica. Vani sono riusciti i tentativi di coloro che avrebbero voluto abolire il termine « endotelio », per il fatto che la maggior parte degli endoteli di His hanno la stessa origine degli epitelii.

altrettanto per i rivestimenti delle altre cavità sierose e dei vasi sanguigni e linfatici, nei quali evidentemente le cellule che si sono disposte in lamine uniseriali, derivano dal mesenchima; e quindi almeno per queste, si dovrebbe conservare il nome di endoteli, per distinguerle dai veri epiteli, poichè somigliano alle cellule piatte del connettivo ed hanno lo stesso valore. Seguendo dunque gli studiosi più autorevoli nell'argomento — Marchand ad esempio — quando parliamo di epiteli e di endoteli, in genere non possiamo prescindere dalla loro genesi embrionale. Così Marchand, Hansemann ed altri usano « epitelio » in senso larghissimo, aggiungendo le distinzioni di *epitelio epiblastico*, *mesoblastico* ed *endoblastico*; riservando « endotelio » solo per i vasi sanguigni e linfatici, dove quindi tale voce ha un puro senso morfologico. Ma occorre anche tener conto del differenziamento che gli elementi hanno subito durante lo sviluppo embriogenetico e delle proprietà morfologiche e fisiopatologiche che hanno assunto; poichè — come osserva Borst — a voler risalire all'origine prima, tutte le cellule del corpo sarebbero di natura epiteliale.

Da molti patologi ricevono inoltre il nome di « endotelio » anche gli elementi che rivestono le grandi sierose, elementi che — secondo le ricerche e le idee embriologiche di alcuni — avrebbero valore di epiteli, provenendo da elementi celomatici. Ora, questi elementi del celoma subiscono nel corso dello sviluppo modificazioni così radicali, che, pure ammettendo la loro natura epiteliale, dal punto di vista della patologia dobbiamo considerarli come un epitelio *sui generis*, che si è differenziato in modo da avvicinarsi notevolmente agli endoteli vasali e linfatici. Infatti esso prende parte alle neoformazioni infiammatorie e si trasforma nel corso di esse come gli elementi degli epiteli dei linfatici. Noi dunque dobbiamo tener conto — nella esposizione del dottrinale — non solo dell'origine, ma anche della direzione in cui gli epiteli stessi si sono differenziati; ecco perchè si debbono conglobare ai tumori derivanti dagli endoteli anche quelli delle grandi sierose.

*
* *

E qui dobbiamo soffermarci per chiarire la questione dell'embriogenesi delle membrane endoteliali e le sue ripercussioni sulla patologia. Hanno tenuto il campo diviso due opinioni opposte. La scuola di Ribbert ritiene che *gli endoteli siano di natura connettivale*, fondandosi anche sul fatto che dalle cellule endoteliali del peritoneo possono originare indubbi elementi connettivali. Borst nella peritonite sperimentale ha seguito la trasformazione degli elementi pavimentosi endoteliali nelle cellule fisse connettivali delle sinchie dei foglietti sierosi. Nella organizzazione del trombo Baumgarten ammette che le cellule endoteliali partecipino alla formazione del connettivo, come pure nelle flogosi croniche dei vasi sanguigni e linfatici.

Guinard poi considera chiusa la discussione sull'origine blastodermica dell'endotelio celomatico: il peritoneo è la sierosa della cavità addomino-pelvica e deriva direttamente dal foglietto mesodermico limitante il celoma. Il mesoderma si sdoppia in *lamina fibroco-cutanea*, che costituisce il peritoneo parietale, e *lamina fibro-intestinale*, che dà quello viscerale.

Ancor oggi non esiste unanime consenso circa l'origine e l'interpretazione del *cancro delle sierose*, in particolare del così detto « cancro primitivo del peritoneo ». Guinard, in armonia ai suoi concetti embriologici, ritiene esso si origini dal mesoderma e si presenti con l'aspetto del *cancro del mesoderma* o *sarcoma*. Per Bobbio invece gli endoteliomi delle membrane sierose — pleure e peritoneo — debbono essere ascritti ai tumori epiteliali.

A spiegare queste divergenze che hanno pure una base apparentemente logica nei reperti istologici dei tumori maligni del peritoneo, giova ricordare, in linea analogica, ciò che sull'endotelioma delle sierose articolari hanno scritto Lejars e Rubens. Secondo essi la proliferazione dell'endotelio della sinoviale articolare può spiegare i caratteri istologicamente polimorfi del tumore. Infatti le cellule endoteliali della sinoviale sono cellule connettivali differenziate in cellule di rivestimento, capaci di elaborare il muco della sinovia, su-

scettibili — come tali — di subire una degenerazione neoplastica di natura connettivale. Ma essendo inoltre cellule di rivestimento, possono, nel corso del processo neoplastico continuare a svilupparsi con aspetto di epiteli di rivestimento, cubici o cilindrici, e conservare in parte proprietà funzionali, elaborando ancora il muco sinoviale. In questa forma di sarcoma articolare primitivo la proliferazione delle cellule neoplastiche da prima darebbe luogo a tubuli di tipo epiteliale, ma ben presto nelle cellule di origine connettivale, perduto il carattere di elementi di rivestimento, predominerebbe il loro carattere originario di elementi connettivali, donde la formazione di tumori a struttura sarcomatosa.

Lo stesso si può pensare avvenga a carico del peritoneo, a più forte ragione anzi ciò si deve presumere, per la più alta differenziazione morfologica dell'endotelio celomatico. Secondo Waldeyer, Hertwig, Mathias Duval questo endotelio inoltre origina organi epiteliali squisitamente differenziati, come l'ovaio e il testicolo. Un tessuto mesodermico di superiore dignità, dotato di così complessi attributi formativi fisiologici, è probabile sia pure capace di molteplici attitudini formative patologiche.

Il *cancro connettivale del peritoneo*, come dicono i francesi, presenta un aspetto così differente da quello degli altri tipi di sarcomi, quanto l'endotelio delle sierose si allontana dagli altri tessuti di origine mesodermica.

Nelle *Recherches anatomiques sur l'épithélioma des séreuses* (Jour. de l'anat. et de la physiol., 1869) Robin sostenne che questi tumori primitivi delle sierose osservati nel peritoneo e nell'aracnoide (Lebert, *tumori fibro-plastici* di Cruveilhier, *psammomi* di Virchow, quindi i *sarcomi angiolitici* di Cornil e Ranvier), per la stretta rassomiglianza delle loro cellule pavimentose con le cellule epiteliali, non sono che una varietà di « epiteliomi », vale dire che gli elementi essenziali di tali tumori sono epiteli e che le differenze offerte da loro e dal tessuto che formano, in confronto degli elementi e del tessuto degli altri tumori epiteliali, sono in rapporto alle differenze normali che presentano le cellule epiteliali delle sierose, comparativamente a quelle delle mucose delle glan-

dole e simili. L'argomento fondamentale di cui si vale per appoggiare questa opinione è la perfetta analogia, che, a suo dire, esiste tra le grandi cellule appiattite sottilissime a contorni ondulosi che tappezzano la dura madre e le grandi cellule che si riscontrano di consueto negli *psammomi*. Ma, come osserva il Golgi, per assicurare la natura epiteliale dei tumori in discorso occorreva almeno che Robin dimostrasse un rapporto di continuità tra lo strato di cellule che tappezza la dura madre e gli elementi costitutivi dei tumori medesimi; mentre al contrario non parla affatto di tale rapporto, anzi non accenna di avere seguito il modo di sviluppo delle grandi cellule che chiama epiteliali.

La morfologia speciale che spesso assumono le cellule degli endoteliomi delle sierose e per cui esse somigliano alle cellule epiteliomatose, può dunque rendere ragione della frequente confusione nell'interpretare i così detti « cancri primitivi delle sierose ». Ormai si conviene dai più che il cancro primitivo del peritoneo — che era ritenuto un neoplasma a struttura epiteliale per le erronee dottrine sulla embriogenesi della sierosa pleuro-polmonare e per l'aspetto morfologico epiteliomatoso che le cellule endoteliomatose possono presentare — si origini dal foglietto del mesoderma e però sia di natura connettivale. Il vero epitelioma del peritoneo è sempre di origine metastatica o è dovuto a propagazione diretta di un neoplasma epiteliale primitivo degli organi sottosierosi.

Resta a spiegare come dalle cellule endoteliali possono originare cellule di aspetto epiteliale o epitelialiformi. Ora, analogamente a ciò che hanno ammesso Lejars e Rubens sull'*endotelioma delle sierose articolari*, si può pensare che le cellule endoteliali del peritoneo, sede di sviluppo di un processo neoplastico, proliferando, diano luogo da prima alla formazione di tubuli rivestiti da cellule a tipo epiteliale e diano poi luogo — quando la loro natura connettivale ha prevalso sul loro carattere acquisito di cellule di rivestimento — alla formazione di tumori connettivali.

Le cellule endoteliali in condizioni patologiche possono dare origine ad elementi di forma epiteliale: ciò si può ve-

rificare anche nelle flogosi acute e croniche degli endoteli. I risultati degli studi sulle flogosi delle membrane endoteliali (peritoneale, pleurica, pericardica) portano ad ammettere che in ogni processo infiammatorio degli endoteli si può notare una completa metamorfosi cellulare consistente nella trasformazione delle cellule pavimentose endoteliali in cellule di forma epiteliale, cilindrica o cubica. Ribbert l'ha osservata negli endoteli dei capillari e delle vene della milza, in guisa che i vasi rassomigliano a tubi glandolari.

Ciò dimostra che lo stimolo flogistico può indurre uno spiccato polimorfismo nelle cellule endoteliali. Si può pensare, a più forte ragione, che lo stesso fenomeno avvenga sotto l'azione dello stimolo neoplastico: esso infatti è più volte avvenuto nelle neoformazioni maligne degli endoteli.

Lubarsch ha riscontrato presenza di cellule cilindriche epitelialiformi nelle metastasi di un endotelioma pleurico; Beck le ha vedute in un emangioendotelioma dell'omero. Volkmann ha illustrato queste metamorfosi cellulari nei tumori della parotide, nei quali il polimorfismo è evidente dalle cellule pavimentose monostratificate alle cellule cilindriche e cubiche, che mentiscono in modo perfetto gli epiteli. Krompecher ha descritto strutture a tipo epiteliale di forma cilindrica nell'endotelioma del testicolo. Egli anzi giunse alla convinzione — ardita convinzione, in disaccordo nel maggior numero dei casi con la esperienza clinica e i dati della patologia generale — che sovente si avveri una trasformazione dell'epitelio in connettivo, rispettivamente dell'epitelioma in sarcoma: concetto dal quale l'A. è mosso nel creare il tipo del *Basalzelkrebs*.

Non mancano dunque le prove della capacità degli endoteli di assumere nei loro processi neoplastici, da un lato caratteri e conformazioni epiteliali, dall'altro caratteri connettivali.

*
* *

Chiusa questa digressione, resa necessaria dal desiderio di chiarire subito la posizione esatta dei « cancri » delle sie-

rose, dobbiamo sgombrare il nostro terreno da alcune questioni di nomenclatura.

Molti dei tumori endoteliali sono stati descritti sotto il nome di *angiosarcomi*, fatto questo che ha generato non poca confusione. L'espressione di « angiosarcoma » — e propriamente di *angiosarcoma plessiforme* — fu introdotta da Waldeyer, che descrisse per primo un gruppo di tumori costituiti da una ricca parete vasale intorno alla quale sono disposti gli elementi del tumore: egli scelse questa denominazione per indicare insieme la loro natura connettivale, l'origine di essi dalle pareti dei vasi sanguigni, il carattere di loro malignità e la disposizione di essi nei tessuti.

Siccome le ricerche ulteriori fecero pensare che — come vedremo — gli elementi del tumore derivassero da elementi simili agli endoteli, i *periteli vasali*, così gli angiosarcomi del Waldeyer furono ravvicinati agli endoteliomi e si designarono col nome di *endoteliomi periteliali*.

Ora, ciò che ha portato confusione si è che la voce « angiosarcoma » è stata, principalmente da Kolaczek, a torto estesa a tutto il gruppo degli endoteliomi, cioè a tutti i tumori che traggono origine sia dall'endotelio e peritelio dei vasi sanguigni (*angiosarcomi sanguigni* o *emoangiosarcomi* di R. von Hippel, suddivisi in due gruppi: *emoangiosarcomi endovascolari* e *periteliali*), sia dall'endotelio degli spazi e dei vasi linfatici (*angiosarcomi linfatici* o *linfoangiosarcomi*). Questa denominazione se può valere a indicare gli intimi rapporti di essi con gli organi dai quali traggono origine, non rischiera sulla natura dei loro elementi costitutivi e potrebbe far confondere tali tumori con quelli chiamati « angiosarcomi » giustamente dagli altri autori e pei quali, pure sviluppandosi essi in tessuto angiomaso, non ripetono l'origine dei loro elementi dai periteli o dagli endoteli vascolari.

Ora, tale espressione di angiosarcoma dovrebbe essere senz'altro abolita, perchè, secondo le norme in uso nella nomenclatura oncologica, a rigore significherebbe un tumore misto angiomaso e sarcomatoso; anche perchè alla parola sarcoma va legato dal punto di vista istologico e clinico un tale carattere di malignità, non constatato in tutti i tumori

che ci occupano. Tutto al più — come pensa il Ravenna — la denominazione potrebbe riserbarsi a quel gruppo di tumori, cui si conviene il significato originario assegnatogli da Waldeyer, cioè di tumori maligni la cui architettura complessiva sembra governata dallo sviluppo dei vasi e da mantelli di speciali elementi che li attorniano; senza dire poi che se noi adottassimo il modo di vedere di coloro che conferiscono al nome « angiosarcoma » un senso lato, dovremmo ritenere come tali anche gli endoteliomi delle sierose e della dura madre.

Uguale destino meritano tutti quei nomi più o meno impropri, che pretendevano insieme comprendere i caratteri istologici, la natura del tessuto d'origine e il decorso clinico di questi tumori; come *carcinomi endoteliali* (Wagner), *sarcomi plessiformi* (Ewetzky), *sarcomi alveolari* (Billroth, Ehrendofer), *carcino-sarcomi* o *sarcomi carcinomatosi* (Sattler, Rosenstein, Pietruscky), *sarcomi-carcinomi* (Hanseemann), *sarcomi alveolari endoteliali* (Bizzozero e Bozzolo), *cancroidi* (Köster), *mixoepiteliomi*...

*
* *

Abbiamo ricordato fugacemente il *peritelio*: dobbiamo ora fissare con maggiore ampiezza il suo concetto e il valore dei neoplasmi che da esso derivano. Eberth (1870) mediante l'impregnazione argentea osservò che i vasi della pia madre erano provvisti alla loro periferia di una guaina continua di elementi endoteliali che nettamente si disegnavano sopra l'avventizia e che denominò *peritelio*. Ricerche ulteriori dimostrarono che il peritelio esiste intorno ai vasi di molti organi dell'economia; circonda i capillari (Arnold, Sertoli, v. Brunn, Leydig), e attorno ai vasi più cospicui costituisce una vera guaina linfatica (His, Golgi, Riedel...). Waldeyer trovò questi elementi nel testicolo e assegnò loro significato di un epitelio di rivestimento esterno dei vasi appartenente all'avventizia, a quell'avventizia di cui fanno parte anche le sue *plasmazellen*.

Hildebrand e Paltauf (1890), in seguito a questi dati dell'istologia normale, credettero di potere stabilire che fra i

mantelli cellulari disposti attorno ai vasi e il peritelio, esistessero rapporti istogenetici intimi e chiamarono i tumori originati da essi *periteliomi*, parola che acquistò ben presto diritto di cittadinanza nell'elenco dei blastomi. Meno usata la parola *esoteliomi*, da *esotelio* in luogo di peritelio.

La questione sembrava risolta, quando nuove discussioni si agitarono fra gli anatomici circa la natura e il significato del peritelio e intorno ai rapporti di esso con gli endoteli degli spazi linfatici circumvascolari e le cellule avventiziali; discussioni che vennero ripercuotendosi dal campo della istologia normale in quello della patologia. Il concetto di peritelio nel senso di Eberth, considerato come una formazione distinta, ma parte integrante della costituzione del vaso sanguigno, perse terreno: numerosi autori negano la sua realtà obbiettiva (Golgi, His, Riedel, Rosthorn, Key e Retzius), ritenendo che il peritelio non rappresenti che una speciale disposizione degli endoteli degli spazi linfatici del connettivo, in immediata vicinanza del contorno vasale; qui meglio che altrove la proliferazione degli endoteli può iniziarsi e svolgersi, favorita com'è da abbondanti e facili scambi nutritizi. Recklinghausen, Arnold, Pick... considerano il peritelio come una sorta di guaina endoteliale avventiziale formata dai linfatici circumvascolari. Infine alcuni vasi sono circondati da endotelio non solo dal lato della parete vasale, ma anche da quello del connettivo: a questo corrisponde il *periendotelio* di Borrmann.

Il nodo della discussione sta nel diverso valore concesso da un lato alle *cellule periteliali* e dall'altro alle *cellule avventiziali*: e può sembrare superfluo volere sottilizzare oltre certi confini, perchè anche in organi nei quali rimane dubbia la differenziazione morfologica fra i due ordini cellulari, si ammette che in condizioni morbose dalla avventizia derivino quegli elementi che pure si concede originino dai periteli negli organi normalmente provveduti di essi: così nella neoformazione flogistica.

Tali modi di considerare il peritelio si sono riflessi nel campo oncologico con disparate concezioni del peritelioma rispetto alla sua istogenesi; onde oggi al termine peritelioma

viene dato un significato vario, di solito differente da quello attribuito da Hildebrand e Paltanuf. Senza aggiungere che Ribbert, essendo scettico rispetto all'esistenza dei periteli, ritiene insufficientemente dimostrato, come individualità tumorale, il peritelioma, che poi Roussy e Ameuille affermano occupare un posto illegittimo e artificiale.

Molti pensano che gli elementi endoteliali posti all'esterno dei vasi sanguigni possano appartenere alle vere guaine linfatiche circumvascolari o invece identificarsi con gli elementi periteliali descritti da Eberth. Quando è chiaro l'insorgere del neoplasma da questa ultima specie di elementi si dovrebbe parlare di *periteliomi sensu strictiori*; quando sorge dagli elementi delle guaine linfatiche circumvascolari di *linfoangioendoteliomi perivascolari* (1). Borrmann chiama *periteliomi* i tumori endoteliali in cui gli elementi neoplastici sono disposti *radialmente* rispetto all'asse del vaso sanguigno; interpreta come *linfoangioendoteliomi delle guaine perivascolari* quelli in cui gli elementi del mantello cellulare che circonda il vaso sono disposti *concentricamente*, nel senso dell'asse vasale e per tale varietà ha il nome di *periendoteliomi*. La difficoltà di riconoscere l'istogenesi degli emoangioendoteliomi extravascolari e lo scarso valore dei caratteri istotettici proposti da Borrmann per la diagnosi differenziale hanno portato la maggior parte degli autori ad omettere tali suddivisioni. Burci a definire questi tumori ha associato alla denominazione proposta da von Hippel il concetto di peritelio, inteso in senso lato, usando la frase *emoangiosarcoma periteliale*. Ribbert considera il peritelioma come una forma peculiare di *linfoangioendotelioma*.

A rendere più complesse le difficoltà relative all'istogenesi di questi neoplasmi si aggiungono i risultati degli studi sul gruppo degli endoteliomi in genere, per i quali è dimostrato che lo stimolo, a noi ignoto, donde gli elementi endo-

(1) È buona regola di filologia derivare le parole composte sempre da una stessa origine: dalla lingua greca o dalla latina, e non dall'una e dall'altra insieme. Se lasciamo, ad esempio, la voce *perivascolare* si è perchè usata in speciali denominazioni dagli autori.

teliali di un determinato territorio sono indotti a proliferare neoplasticamente, di rado si manifesta in modo esclusivo a carico degli endoteli di un sistema (sanguigno o linfatico), ma l'uno e l'altro, in varia misura, partecipano alla neoformazione atipica. Perciò abbiamo sovente non forme pure di endoteliomi sanguigni o linfatici, ma forme miste, nelle quali il tipo neoplastico viene assegnato dall'uno o dall'altro dei due sistemi, secondo la loro preponderanza nella genesi e nello sviluppo del tumore.

Bastano queste considerazioni per mostrare quanto poco agevole sia riconoscere non raramente un *peritelioma*. Invero, come distinguere nel contesto della proliferazione cellulare perivasale ciò che deriva dal peritelio e ciò che origina dagli endoteli degli spazi linfatici circumvasali e dalle cellule avventiziali, che con quello hanno stretti rapporti? Allo stato delle nostre conoscenze tali distinzioni non sono possibili con sicurezza e così la questione relativa all'istogenesi di questi tumori, che, dopo le ricerche di Eberth sul peritelio, sembrava risolta, si trova ancora nel periodo più vivace delle discussioni, nè accenna a pacificarsi.

*
* *

Senza dunque ricorrere a denominazioni irragionevoli e artificiose, noi adopereremo la voce *endotelioma* — suggerita per la prima volta da Golgi, nel 1869, nel confutare le ricerche del Robin, più sopra ricordate — per indicare soltanto quei tumori che traggono la loro origine da un endotelio, sanguigno o linfatico, intra o extravascolare. Tale denominazione è giustificata dal fatto che la parte fondamentale che caratterizza il tumore, la parte che cioè cresce neoplasticamente, per formazione primaria e non secondaria all'evoluzione del tumore stesso, è appunto l'endotelio. Con il nome proposto dal Golgi si ha il vantaggio di comprendere tutti i tumori provenienti da un elemento istologico definito per la sua genesi, pel suo sviluppo e per il vario adattamento fisiologico nella sua differente distribuzione nell'organismo.

Per necessità di esposizione abbiamo dovuto anticipare

alcune nozioni su di essi, ma è bene ora soffermarci a studiarne più particolarmente i caratteri. Nel loro studio dobbiamo proporci di analizzare:

a) i caratteri degli elementi che costituiscono il parenchima neoplastico;

b) i rapporti che intercedono fra questi elementi e il connettivo ambiente e di sostegno;

c) le formazioni alle quali elementi neoplastici, connettivo e vasi danno luogo, imprimendo al neoplasma un carattere proprio;

d) le eventuali degenerazioni a carico degli elementi neoplastici e del tessuto di sostegno.

Da quanto si è detto si può fin d'ora spiegarci alcuni fatti che avevano indotto i primi osservatori ad erronee interpretazioni. Chi si era limitato a considerare esclusivamente le note istologiche degli elementi dei tumori in discorso, di fronte a forme di cellule cubiche o anche cilindriche, regolarmente allineate o stratificate, o disposte in alveoli senza ombra di sostanza cementante o reticolo intercellulare, che mai non manca nelle forme simili dei sarcomi, non poteva non sospettare che si trattasse di forme veramente epiteliali disposte come accade in molti carcinomi e adenomi.

L'aspetto cubico o cilindrico o poligonale di questi elementi — in una parola epitelioide o endotelioide (Volkmann), con disposizione a mosaico o epiteliosimile (Borst), in senso parallelo o perpendicolare ai vasi e ai fasci connettivali (Borrmann) — è invece uno dei più costanti caratteri degli endotelomi. Richiamando le nozioni generali di embriologia dell'endotelio, possiamo spiegare l'aspetto epiteliale di queste cellule ammettendo l'origine di esso dai residui strozzati della cavità addominale primitiva (Ziegler), o pure facendolo derivare direttamente dalle cellule del foglietto enterointestinale (Rückert).

Da questo punto di vista è lecito affermare che molti falsi riconoscimenti di questi neoplasmi sono dovuti alla *grande somiglianza morfologica delle proliferazioni endoteliali mesodermiche con quelle ectodermiche epiteliali*. Il fatto che di norma questi elementi si presentino sotto le forme caratte-

ristiche delle piastre endoteliali si deve attribuire a un adattamento fisiologico delle cellule di rivestimento delle cavità sierose e dei vasi sanguigni e linfatici (Guldborg). L'anatomia normale e patologica non escludono che le comuni cellule connettivali possano assumere la disposizione endoteliale, quando intervengano dei fattori meccanomorfotici ed esse occupino la parete di una cavità esposta a pressioni o ad attriti ripetuti (formazione di borse sierose accidentali; rigenerazione sperimentale delle sierose, Fichera).

E ciò può ancora spiegare il *costante pleomorfismo o polimorfismo delle cellule di questi neoplasmi*, non solo secondo i rapporti che affettano fra loro e con i tessuti finitimi, ma giusta il vario stadio di sviluppo in cui il tumore viene al nostro esame: quest'ultima circostanza non deve essere trascurata da chi si accinge alla classificazione di questi tumori, perchè può avvenire che uno stesso neoplasma studiato in differenti condizioni sia stato interpretato in modo opposto (Schirmer).

A tal proposito ricorderemo che il nome di « endotelioma » fu adottato da Neumann, da Ackermann, da Klebs anche per alcuni fibromi e sarcomi con proliferazione degli endoteli situati tra le fibrille e nelle fessure linfatiche del connettivo, tumori che Paget e Volkmann avevano segnalato come *fibromi recidivanti*. Se non che l'elemento endoteliale facendosi in alcuni casi preponderante si formavano talora particolari tumori con ammassi di queste cellule disposte ad alveoli, a cordoni, a tubi più o meno flessuosi fra il connettivo ridotto e degenerato, per cui — mancando più precisi caratteri di differenziazione istologica — furono distinti a seconda del loro aspetto d'insieme in *cilindromi*, *sifonomi*, *otri-colocarcinomi*, *sarcomi alveolari* . . . Ora, il chiamare il tumore detto da Klebs *endotelioma ialino* semplicemente « cilindroma » non era corretto, poichè esistono sarcomi provenienti dai vasi sanguigni che presentano formazioni ialine cilindriche; d'altro canto si trovano formazioni simili anche negli zaffi cancerosi.

In realtà la semplice forma e la struttura istologica degli elementi di questi tumori era insufficiente a una loro razio-

nale classificazione: sebbene simili in tutto — per forma, per aggruppamento e per il modo di moltiplicarsi e di degenerare — alle cellule epiteliali, specie cilindriche, pure per alcuni di essi, ad esempio originati dalle ossa, era evidente la genesi connettivale. Alcuni inoltre si comportavano clinicamente come carcinomi, altri come sarcomi; poichè gli endoteliomi per il decorso in parte somigliano ai tumori connettivali tipici — in special modo gli endoteliomi poveri di cellule; fanno eccezione quelli della parotide che pur essendo ricchi di cellule sono a decorso benigno — in parte agli atipici (sarcomi). In altre parole sono in parte benigni come i fibromi (il maggior numero degli endoteliomi della dura), in parte maligni come i sarcomi (endoteliomi delle sierose).

Oggi in vero si tende ad includere gli endoteliomi e i periteliomi nel grande gruppo dei sarcomi: Borst stesso — un tempo il più strenuo assertore dell'endotelioma come entità a sè — propende ora verso questa opinione. Egli nota anche che in certi sarcomi a grandi cellule rotonde si possono avere formazioni di aspetto epitelioidi che fanno sospettare l'endotelioma; mentre si può avere contemporaneamente una proliferazione sarcomatosa del connettivo di sostegno e una proliferazione endoteliomatosa delle cellule vasali.

Tornando ai caratteri di questi tumori, una parte dell'aspetto epiteliale delle cellule degli endoteliomi è da attribuirsi al *rigonfiamento ialino* del loro protoplasma. Sin dal 1891 Heidenhain faceva conoscere le proprietà secrete dei degli endoteli, proprietà che stanno a fondamento della sua *dottrina secretoria della linfa* ben nota in fisiologia; nel 1893 Driessen stabiliva che la sostanza ialina degli *Endotheliome glykogenreiche* risulta di glicogeno dovuto all'attività funzionale delle loro cellule, come avviene nei tessuti embrionali; carattere che Lubarsch ha portato a sostegno dell'origine degli endoteliomi da germi embrionali aberrati. Del resto anche in questi tumori tale sostanza ialina può formarsi per degenerazione del connettivo (Klebs, De Paoli), così come è stato osservato in alcuni epitelomi (Tizzoni, Schmidt). Le cellule

endoteliali avrebbero per Thoma e Borst anche potere assorbente e forse fagocitario.

Sintetizzando, ecco come il Borrmann enuncia nel VII volume degli *Ergebnisse* di Lubarsch e Ostertag, i caratteri differenziali fra endoteliomi e neoplasmi epiteliali:

1) « Schmale Zellzüge, in Saftspalten oder Lymphgefäßen steckend, oft an beiden Enden spitz auslaufend, parallel dem Verlauf der Bindegewebsbündel angeordnet;

2) « Uebergänge der die Lymphbahnen auskleidenden Endothelien in die das Lumen ausfüllenden Tumorzellmassen;

3) « Beteiligung der benachbarten Lymphbahnen am Fortschreiten des Endothelioms, indem die Endothelien anfangen zu wachsen;

4) « fehlende Retraktion der Tumormassen von der Wand (die Retraktion ist Folge der Härtung);

5) « hyaline Degeneration des Bindegewebes und der Tumorzellen ».

Questo complesso di caratteri — ai quali, con v. Hippel, dovremmo aggiungere la « scarsezza di sostanza intercellulare tra i cumuli degli elementi neoformati » — ha un buon valore di orientamento; ma di ognuno di essi, singolarmente e per sè stante, è stata contestata la specificità dagli autori e dal Borrmann stesso. Si possono avere in qualunque tumore « trave cellulari delicate e sottili, con estremi appuntiti e disposte nel senso dei fasci connettivali »; tale reperto, più che alla natura del parenchima neoplastico, è legato alla natura del tessuto invaso. In un connettivo fibroso stipato gli elementi neoplastici nel loro progredire si dispongono in linee nelle quali le cellule estreme sono presso che fusate, per la resistenza opposta dal tessuto ambiente. Caratteristico è l'ordinamento trabecolare dei colonnati cellulari che si osserva nell'endotelioma linfatico (Barbacci).

Quanto al secondo criterio — dell'esistenza o meno di zone di passaggio fra gli endoteli che rivestono le vie linfatiche e gli elementi neoplastici, visibili soprattutto alla periferia — se può riuscire decisivo e irrefutabile se osservato in modo sicuro (Volkmann, Borst), può essere illusorio ove si ricordi che quando un epitelioma avanza con le

sue travate lungo le vie linfatiche, gli endoteli di queste reagiscono proliferando o degenerando. Nel primo caso le cellule neoformate assumono aspetto simile all'epiteliale; nel secondo, ed è evenienza frequente, con la degenerazione di tali endoteli viene a mancare uno dei segni più opportuni per riconoscere la natura epiteliale dei cordoni neoplastici, cioè il rivestimento di queste per opera di un endotelio normale.

E siccome i linfatici reagiscono con degenerazioni o proliferazioni non soltanto quando sono invasi direttamente da gittate cancerigne, ma pure in loro vicinanza, è dubbio il valore da concedere al comma terzo, considerato isolato: « partecipazione delle vie linfatiche vicine alla zona di progressione del tumore, in quanto i loro endoteli mostrano dei fatti di accrescimento ».

Utile criterio sarebbe anche quello degli intimi rapporti tra elementi neoformati e sostanza intercellulare; poichè nell'epitelioma tali rapporti sono molto più scarsi, meno intimi, e con l'azione retraente dell'alcool il tessuto carcinoso subisce raggrinzamenti ben maggiori (Borst). Ma Borrmann nega valore alla « retrazione degli zaffi neoplastici del connettivo circumambiente, in seguito all'induramento » dato dai fissatori. Un tale fenomeno sarebbe principalmente in rapporto con la natura del liquido usato, come dimostra il fatto che gli endoteliomi fissati in alcool presentano forse sempre questa retrazione, mentre i carcinomi trattati con lo Zenker non la mostrano quasi mai.

Anche la « degenerazione ialina del connettivo e delle cellule neoplastiche », se è frequente in alcuni tipi di endoteliomi (v. Ohllen, Marchand, Lubarsch, Theodore, Sattler), non può dirsi specifica dell'intero gruppo; talora nelle fibre dello stroma specialmente si hanno le reazioni della sostanza mucosa (Marchand, Lubarsch, Maurer, Toyosumi; *angiosarcoma mixomatoso* di Kolaczek). Negli endoteliomi si è veduto pure del grasso (Ritter); e vi sono state descritte delle cellule giganti mono o polinucleate (Glockner, Martinotti).

Grande interesse ha certamente il considerare i rapporti

reciproci tra elementi endoteliomatosi — in ultima analisi produzioni di tessuto connettivale — e la trama del connettivo fondamentale. Ove infatti si pensi alla istogenesi degli endoteliomi e dei tumori epiteliali, deve avere il massimo valore il precisare con esatta visione il consenso dei rapporti che corrono fra la compagine delle cellule neoplastiche e lo stroma connettivale che costituisce l'elemento coesivo, architettonico del tumore. Le due forme si integrano a vicenda; specie in quella varietà di questi neoplasmi che può definirsi *fibroendotelioma* (ne vedremo tipici esemplari nel corso del lavoro), in cui, pur sotto molteplici aspetti contingenti, le fibre o i fasci connettivali sono intimamente legati ai vasi, e più propriamente agli endoteli e ai periteli. Le cellule endoteliali si dimostrano capaci a produrre sostanza fibrillare, sono vasoformatrici ed hanno, secondo Borst, Orth, Paltauf, Steinhaus, Lubarsch, Ribbert, parte molto attiva nella formazione di tessuto di granulazione e successiva produzione di connettivo. Così che Paltauf pone, fra le note di diagnosi istologica di questi tumori, l'elaborazione di sostanza intercellulare, la quale può dar luogo a forme di connettivo quasi lamellare.

Gli autori si sono preoccupati di tali questioni e si sono valse dei metodi recenti per lo studio del connettivo: oltre quello di van Gieson, del Ramon y Cajal, è stato usato il metodo di Bielschowsky, secondo i precetti originali o con le modificazioni di Maresch, Levi, Snessarew, Archùcarro.

Già Billroth, Waldeyer, Ribbert, Schultz avevano sostenuto che mentre le cellule degli epitelioni si mostrano sempre senza sostanza intercellulare, le cellule che prendono origine da endoteli ne presentano una in forma di fibre delicatissime. Tali vedute sono state oggi confermate usando i detti metodi: e grande impulso ha ricevuto lo studio di quella varietà di fibre connettive, designate *gitterfasern*, le quali formano la fina trama di sostegno degli organi — Kupffer le descrisse per primo nel 1876 nel fegato — e rappresentano uno degli elementi fondamentali per la loro consistenza e per l'agevolazione degli scambi nutritizi. Oppel distinse queste fibre a graticciata, in intimo rapporto genetico col comune

connettivo e (come si esprime Barbacci) di natura preconnettivale o precollagena, in *Radiarfäsern* o fibre radiate e in *Umspinnend* o fibre circolari a tela di ragno che si riscontrano intorno ai vasi.

E sebbene i diversi autori che con la tecnica dell'impregnazione argentea si sono occupati dell'argomento siano giunti a conclusioni contraddittorie, una serie di ricercatori — Karuzo-Kuru, Licini, Martelli, Romano — ha provato che in generale nei sarcomi e negli endoteliomi il sistema delle *gitterfasern* è ben sviluppato, tranne in casi eccezionali, mentre nei tumori epiteliali di solito è assente. Uno di noi, che ha preparato presso il Bignami i tumori con i metodi fotografici (1), fra i quali quello del Bielschowsky, deve confermare questi risultati, aggiungendo tuttavia che quei metodi tingono più o meno fortemente elementi di varia natura morfologica.

Scarsi elementi diagnostici offrono i vasi: von Hippel vuol notare la ricchezza di vasi attorno a cui si dispongono gli ammassi cellulari neoformati; Lubarsch ha rilevato che negli endoteliomi, a differenza dei sarcomi classici, lo stroma non è mai fatto in modo esclusivo dai vasi, ma sempre con quantità maggiore o minore di connettivo. Brault, nel trattato di Cornil e Ranvier, osserva che negli endoteliomi « le lacune e le fessure vascolari sono quasi sempre libere, ma in costante rapporto con le cellule che le circondano. Lo sviluppo di queste fessure avviene dunque parallelamente a quello delle masse cellulari ».

Lubarsch ritiene che per stabilire la diagnosi di endotelioma si debba dare importanza non tanto ai criteri della disposizione e dei rapporti degli elementi neoplastici, quanto ad alcuni caratteri morfologici della cellula endoteliale, indicati da Hanseemann (1896): maggior finezza dei granuli protoplasmatici di Altmann e peculiari mitosi anomale (cromosomi snelli e lunghi con scarso o mancante lo spazio di

(1) BILANCIONI, *Ricerca delle fibre nervose nei tumori con i metodi fotografici* (Il Policl., sez. chir., 1907).

separazione fra loro, fuso direttivo piatto, centrosoma piccolissimo).

Nessuno dunque dei caratteri esposti può per sè solo riuscire univoco e assoluto per la diagnosi di endotelioma e a una conveniente sua classificazione: nè la forma, nè la struttura, nè la differente disposizione degli elementi neoplastici, nè il modo di degenerare delle cellule e del connettivo, nè i rapporti fra loro e con le vie del sangue e della linfa, nè la natura degli organi invasi. Queste particolarità possono offrire dati preziosi per le successive divisioni di una classe di tumori i cui elementi hanno comune la loro origine dagli endoteli dovunque si trovino. Così la diagnosi di endotelioma — come insiste il Ravenna — non potrà farsi che sinteticamente, non seguendo uno o più di questi caratteri in una data zona del tumore, ma trovandoli diffusi, con l'aspetto ricordato sia rispetto agli elementi propri, sia a quelli del connettivo.



Al nostro fine non dobbiamo troppo intrattenerci sulle classificazioni stabilite per gli endoteliomi: la più accolta è quella che si basa sulla natura dell'endotelio, che fa da matrice alla neoplasia e che però — facendo parte a sè delle neoplasie derivanti dal rivestimento delle sierose, alle quali compete potenzialità di epiteliomi — distingue due forme fondamentali: l'*emoangioendotelioma* e il *linfoangioendotelioma*, secondo che il neoplasma insorge dall'endotelio dei vasi sanguigni o linfatici. Ecco il quadro tassonomico svolto da Borrmann (1899) su tale concetto, al quale potremmo muovere l'appunto di non tener conto dello stato del tessuto fondamentale del tumore:

A) Sistema dei vasi sanguigni

B) Sistema dei vasi linfatici

I. ANGIOMA

Emoangioma

Linfoangioma

II. ENDOTELIOMA

Emoangioendotelioma

Linfoangioendotelioma (o endotelioma pr. detto degli autori)

a) *non capillare*

Proliferazione dell'endotelio di vasi a parete propria: casi di von Maurer, Steudener.....

Proliferazione dell'endotelio dei vasi e spazi linfatici.

b) *capillare*

Proliferazione dell'endotelio di capillari, con neoproduzione di capillari, che a loro volta si riempiono di elementi endoteliali proliferati: casi di Langhans, Bormann, Limacher.

?

III. PERITELIOMA E PERI-ENDOTELIOMA

Peritelioma pr. detto

Proliferazione del peritelio vasale. Gli elementi proliferati si dispongono radialmente alla parete del vaso.

?

Periendotelioma

Proliferazione del peritelio vasale. Gli elementi sono disposti concentricamente al vaso.

?

Gli *emoangioendoteliomi* prendono sviluppo dall'endotelio dei vasi sanguigni e poichè questi vasi sono forniti non solo dell'endotelio che riveste il loro lume, ma pure di elementi endoteliali a ridosso della loro parete esterna, così gli emoangioendoteliomi vengono distinti in due grandi classi, secondo che la neoplasia sorge dalla proliferazione degli uni o degli altri elementi: *emoangioendotelioma intravascolare* (Borst, Henke) o *semplice* e *emoangioendotelioma extravascolare* o *peritelioma* in senso lato.

In quest'ultimo il carattere precipuo è dato dalla disposizione a mantello circumvasale che assumono gli elementi endoteliali neoplasticamente proliferati. Questo mantello può essere a ridosso dell'endotelio normale limitante il lume vasale o può essere separato da questo mediante uno strato di connettivo; può venire rappresentato da più assise cellulari o, raramente, da uno strato soltanto; può avere elementi disposti nel senso della circonferenza vasale o radialmente all'asse del vaso; può essere limitato all'esterno da connettivo o confondersi in parte o *in toto* con i mantelli cellulari vicini.

L'*emoangioendotelioma intravascolare* è stato diviso da Borrmann in quello dotato *Keine Capillaren* e in quello detto *Capillar-Endotheliom*. Nel primo l'endotelio cresce e si moltiplica entro le pareti dei vasi, tanto che talora esce dai vasi stessi e invade il tessuto ambiente; nel secondo l'endotelio, al pari di quanto fa in condizioni fisiologiche, emette verso l'esterno delle gemme cellulari che crescono rapidamente.

Nella prima forma, la più comune, il rivestimento interno endoteliale dei piccoli vasi sanguigni è atipico, tanto per i caratteri degli elementi, non più appiattiti, ma cubici o cilindrici, quanto per la disposizione loro, poichè non se ne ha una esatta e unistratificata giustapposizione, ma una seriazione irregolare in generale in più strati, così che a volte il lume vasale è obliterato. Quando il rivestimento si mantiene unistratificato si ha — come in alcuni linfoangioendoteliomi — un'apparenza adenomatosa, che indusse Hansmann a parlare di *adenoma endoteliale*; quando si verifica

una pluristratificazione o l'obliterazione del lume vasale, grande è la somiglianza con le forme epiteliomatose. Se poi tutti gli elementi neoplastici conservano l'aspetto fusiforme proprio dei veri elementi endoteliali, si ha la sottospecie oncologica ammessa da Ravenna col nome di *endotelioma sarcomatode*. Infine in rari casi l'emoangioendotelioma intravascolare ha aspetto papillare: dalla parete delle cavità vascolari neoplastiche, in genere dilatate e cistiche, si distaccano esili papille connettivali rivestite da endotelio e spingendosi nella cavità stessa la riempiono completamente.

Il *linfoangioendotelioma* viene distinto in varietà secondo gli aspetti che assumono il parenchima e lo stroma di sostegno. Si distingue una *forma semplice*, costituita da cordoni cellulari solidi e anastomizzati reciprocamente, disposti in modo da somigliare a vasi e spazi linfatici iniettati; una *f. tubulare* (*endotelioma tubulare* di Ziegler) che involge in parte l'*adenoma endoteliale* di Hanseemann, che può riportarsi alla forma precedente, immaginandone cavi i cordoni; una *f. cistica* o *cavernosa*, di aspetto affine al linfangioma cistico (Morpurgo, Delfino, Zusiensky), da considerare come un endotelioma tubulare le cui cavità si siano esagerate fino ad assumere parvenza di piccole cisti, talora con formazioni papillari; una *f. alveolare*, costituita da alveoli del connettivo colmati da nidi di elementi endoteliali a parvenza epiteliale (*carcinoma endoteliale* di Hanseemann); una *f. alveolare proliferante* o *diffusa*, nella quale la disposizione reticolare o alveolare è sostituita da una infiltrazione uniforme, così da offrire l'apparenza di una forma sarcomatosa globocellulare (*sarcoma endoteliale* di Hanseemann); una *f. fascicolare*, che per l'aspetto fusato degli elementi cellulari e per la loro disposizione a fasci nel connettivo (pachimeninge) o attorno ai vasi (leptomeninge), ricorda i sarcomi fusocellulari o i fibromi molli; infine una *f. scirroso* (*endotelioma scirroso* di Barbacci), una *f. ialina*, una *f. mucosa*... quando il connettivo di sostegno è sede di processi regressivi o metastatici per i quali vengono a integrarsi tali aspetti.

*
* *

Esposto così, in modo succinto, il dottrinale sugli endoteliomi, passiamo alla descrizione minuta dei nostri casi:

Caso I — Nuc... Giuseppe di a. 23. Voluminoso polipo dell'orecchio destro. Nulla di patologico dal lato familiare e dal lato personale. Graduale diminuzione dell'udito all'O. D. dal quale attualmente non sente affatto. Con la diminuzione dell'udito cominciò una secrezione abbondante purulenta ematica, di cattivo odore, ma senza dolore. Dall'età di 18 a. ha pure secrezione purulenta ematica all'O. S., ma senz'alcun dolore. Dall'O. D. fu per due volte tolto un polipo che poi s'è riprodotto.

L'8 novembre 1910 fu estirpato dall'O. D. un grosso polipo a forma di chiodo, lungo 3 cm., largo cm. 1 1/2 nella parte rigonfia e mm. 7 nella parte sottile. Il tumore era di consistenza abbastanza dura, a superficie in parte moriforme, in parte liscia. Esso aderiva al condotto per gran parte della sua lunghezza e non era sorto come un fungo che aderisse soltanto per lo stelo.

Altra operazione il 26 novembre 1910, estirpando dall'O. D. un piccolo polipo lungo appena 8 mm.

Il tumore a forma di chiodo, diviso in 4 pezzi per ottenere una buona fissazione degli elementi, fu indurito negli alcool e incluso in paraffina. I tagli colorati con ematossilina ed eosina e col metodo di van Gieson fanno rilevare le seguenti particolarità istologiche.

Si tratta di un tumore connettivale rivestito in parte da epitelio malpighiano, in parte da epitelio cilindrico ed epitelio vibratile, cosa comune nei polipi dell'orecchio. L'epitelio malpighiano si addentra nel tessuto connettivo in brevi papille, i cui elementi cellulari conservano tutti i caratteri delle cellule malpighiane; invece dove il rivestimento epiteliale forma delle cripte l'epitelio diventa cilindrico e talvolta vibratile ed è netto il passaggio dall'una alle altre due specie di epitelio che si determina precisamente all'imboccatura delle cripte. Queste sono piuttosto rare nei contorni rivestiti da epitelio malpighiano; sono invece frequenti e profonde là dove tutto il rivestimento è di epitelio cilindrico. Questo tratto che corrisponde alla superficie moriforme del tumore è configurato nei tagli a sporgenze papilliformi, le quali sono in massima parte costituite da un delicato stroma reticolare, da molte cellule rotonde e da piccole aperture di vasi. Si tratta quindi di un connettivo giovine, che nel suo accrescimento ha fatto pressione sotto

l'epitelio di rivestimento ridotto in qualche punto a un sottile strato, mentre in altri è scomparso e in altri, in fine, si addentra in cripte che, tagliate trasversalmente, acquistano aspetto di lacune o cisti mucose. In alcune di queste sporgenze papilliformi sono evidenti focolai di flogosi che talvolta occupano intere cripte, le quali appaiono ripiene di leucociti ed hanno l'epitelio sfaldato e cadente.

Col connettivo giovane a piccoli elementi ora descritto fa spiccato contrasto il connettivo fibroso della gran massa del tumore e che appare povero di nuclei cellulari allungati, serpigginosi e ricchissimo di fibrille finamente ondulate, decorrenti in tutti i sensi, ma con spiccata tendenza a seguire i contorni dei vasi sanguigni, attorno alle cui aperture trasversali descrivono fitti giri concentrici (Tav. I, fig. 1^a). Questo tessuto fibroso si spinge fin sotto alle brevi papille del rivestimento malpighiano da cui resta ben distinto, mentre manda qualche gittata nell'interno delle descritte sporgenze di giovane connettivo, entrando con questo tessuto in rapporto nel modo che sarà detto in seguito.

In mezzo a questo connettivo a fibrille ondulate si osservano vasi sanguigni in sezione longitudinale, obliqua e trasversale, e questi vasi mostrano riccamente proliferato l'endotelio. Nelle sezioni longitudinali i nuclei endoteliali spesso si osservano quasi giustapposti l'uno all'altro, e il loro protoplasma, fortemente colorato dall'eosina, pare che si effonda all'esterno oltre la linea segnata dalla parete vasale. Infatti esternamente a questa si scorge una guaina protoplasmatica relativamente spessa, la quale va assumendo struttura fibrillare risolvendosi nei suoi limiti esterni in fibrille ondulate che decorrono nel senso della lunghezza del vaso, fino a confondersi con le fibrille ugualmente ondulate che formano lo stroma del connettivo in esame. Le sezioni oblique dei vasi sanguigni mostrano con la più chiara evidenza l'accrescimento dell'endotelio vasale; spesso in queste sezioni si vede sporgere nel lume una gemma endoteliale (Tav. I, fig. 2^a) mentre altre cellule sporgenti ne tappezzano le pareti. In queste sezioni oblique si vede che il protoplasma delle cellule endoteliali si risolve già nello spessore dell'intima in sottilissime fibrille ondulate decorrenti la maggior parte in senso longitudinale, mentre alcune si dirigono trasversalmente alla sezione del vaso (fig. 2^a b). Quando infine il vaso apparisce in sezione trasversale si nota subito il grande aumento di spessore dell'intera parete. I nuclei delle cellule endoteliali sporgono nettamente nel lume vasale come spine disposte radialmente, per cui le aperture dei piccoli vasi acquistano l'aspetto caratteristico dei forami d'una grattugia (fig. 1^a a), mentre altre cellule a nucleo allungato circondano in fitti giri concen-

trici la parete vasale. Esternamente a queste cellule disposte a giri concentrici si pronunzia il vortice delle fibrille ondulate della sostanza fondamentale del connettivo in esame. I piccoli vasi tagliati trasversalmente hanno spesso il lume perfettamente occluso dalla proliferazione endoteliale, mentre una ricchissima chioma di fibrille ondulate come *caput Medusae* ne circonda la periferia e nel vortice di queste fibrille talvolta è compresa anche l'apertura d'un capillare vicino (v. fig. 10^a della Tav. IV). Attorno ad alcuni di questi piccoli vasi occlusi dalla produzione endoteliale il protoplasma degli endoteli è configurato a masse disposte concentricamente, ma non ancora risolvendosi in fibrille ondulate.

Dopo tale analisi minuta, tornando ad una vista d'insieme di questo connettivo a fibrille fortemente ondulate, che costituisce la gran massa del tumore, si vede che le pareti vasali costituiscono i centri di sviluppo delle fibrille, che appaiono da prima come masse protoplasmatiche senza decisa struttura attorno ai vasi (Tav. IV, fig. 9^a), poi a misura che se ne allontanano diventano fibrille concentriche, poi più fortemente ondulate e infine si dirigono in tutte le direzioni e sono più scarsamente disseminate di nuclei cellulari, di guisa che se nel campo microscopico non capitano aperture vasali con evidente produzione di elementi endoteliali a protoplasma esuberante, il tessuto apparisce come un connettivo fibroso abbastanza povero di nuclei.

Dove il connettivo fibroso entra in rapporto col giovane connettivo delle sporgenze papilliformi sopra descritte sono pure aperture vasali a pareti ispessite dalla produzione endoteliale, le cui cellule a nuclei allungati con lunghe code di protoplasma descrivono giri concentrici multipli che si allargano e invadono il giovane connettivo ricco di cellule rotonde. Queste, sospinte dalla invadente produzione fibro-endoteliale, restano chiuse in spazi angusti, ov'è facile notare il fenomeno della picnosi che colpisce interi gruppi cellulari e la presenza di masse ialine in forma di sferule, uniformemente, ma debolmente colorate dall'eosina. Le gittate di tessuto fibroso endoteliale vanno fino al centro delle sporgenze papilliformi e sono sempre promanazioni di vasi sanguigni a pareti fortemente ispessite per produzione endoteliale.

Caso II — Lamp . . . Fausta di a. 8. Due anni prima di presentarsi all'ambulatorio della Clinica s'introdusse nel naso un bottone che vi rimase 20 giorni. In seguito ebbe un ascesso che fu aperto sotto il bordo della mandibola a destra. Da 6 mesi la bambina aveva disturbi nella respirazione nasale. Al meato medio di destra presentava un tumoretto peduncolato di aspetto mixomatoso, che fu asportato; nell'asportarlo si ebbe pochissimo sangue.

Il tumoretto, grande quanto un pisello, aveva un'appendice lunga 14 mm., ed era di consistenza molle, di tinta rosea, a superficie liscia.

Fissazione dell'intero tumore in alcool assoluto; inclusione in paraffina; colorazione dei tagli con ematossilina ed eosina.

Nei tagli il tumoretto si mostra contornato da epitelio cilindrico in qualche punto sfaldato; questo epitelio si prolunga fino ad un margine della piccola appendice ove le cellule sono ciliate (epitelio vibratile della cavità nasale). Così l'appendice come la parte globosa del tumoretto sono costituite da tessuto della stessa specie; ma il tratto di unione fra loro risulta di tessuto di cicatrice e in alcuni tagli è ancora visibile, come una fessura, la lesione cui questa è seguita. Il tumore è costituito da un tessuto lasco a trama sottile, nel quale si osservano distintamente (Tav. V, fig. 14^a) elementi cellulari di due grandezze: *a*) piccole cellule rotonde (*cr*, *cr'*) e *b*), grosse cellule allungate, talvolta fusate, ma per lo più piriformi o piramidali, a grosso nucleo vescicolare (*cn*, *cn'*, *cn''*), i cui prolungamenti protoplasmatici sono in diretto rapporto con la trama del lasco stroma, mentre le piccole cellule rotonde, uniformemente disseminate nel tessuto, non hanno rapporto diretto con detto stroma. In queste cellule piccole rotonde sono riconoscibili gli elementi bianchi del sangue e specialmente i polinucleati, le cellule eosinofile e i mononucleati grandi. Le cellule grandi piriformi o piramidali hanno una lontana somiglianza con le cellule nervose della sostanza grigia del cervello.

Nel tessuto sono aperture e sezioni di capillari sanguigni in senso trasversale e longitudinale e l'esame di questi vasi dà risultati interessanti. Così i vasi di maggior calibro (Tav. V, fig. 14^a, *v*) come quelli piccolissimi ed i capillari sono ricchi di endotelio, le cui cellule hanno nuclei vescicolari, che appaiono più grandi nei capillari neoformati. Dalle pareti dei capillari e dei piccoli vasi sanguigni, si vedono spesso staccarsi delle cellule a nucleo lungo sottile e molto colorato e con due lunghe e sottili code di protoplasma colorate in parte dall'ematossilina, in parte dall'eosina (Tav. IV, fig. 11^a e 13^a). Queste cellule appena staccate prendono direzione quasi parallela alla parete vasale ed allora sembra che appartengano alla guaina linfatica perivasale, se non che spesso i loro sottili prolungamenti vanno a finire nella parete stessa ove altri elementi cellulari al tutto simili a questi fanno ancora parte della parete (fig. 11^a e 13^a *e*, *e'*). Negl'interstizi risultanti dal distacco di dette cellule assai spesso si osservano elementi bianchi del sangue (*l*, *l'*) che fuoriescono dai vasi per diapedesi e si disseminano nel tessuto e sembra che queste cellule migranti producano il distacco delle cellule endoteliali proliferate.

Il protoplasma di queste cellule fusate, appena fuori della parete vasale, si risolve in esilissime fibrille ondulate che decorrono da prima quasi parallelamente al vaso; poi a misura che il nucleo cellulare da sottile e stretto che era diventa vescicoloso e si contorna di maggior copia di protoplasma, le fibrille ondulate che promanano non più dai due poli opposti, ma da diversi punti della cellula, si dirigono in tutti i sensi e costituiscono la sottile trama reticolare che forma lo stroma del tumore in esame (fig. 11^a *f*, *f'*, *f''*). È allora che queste cellule di grandi dimensioni assumono le più diverse forme, con una lontana somiglianza alle cellule nervose; il loro nucleo grande, vescicolare è spesso eccentrico e la massa protoplasmatica che assume una tinta mista, in parte eosinica, in parte ematosilinicca, si trova talvolta tutta da un lato al nucleo e manda i suoi prolungamenti nello stroma come un piccolo fiocco di filamenti che vi si diffondono (Tav. V, fig. 14^a, *cn*, *cn'*...). Queste cellule costituiscono l'elemento più importante del tumore e la loro derivazione dall'endotelio vasale ci sembra dimostrata dai caratteri sui quali più sopra ci siamo fermati e dalla loro graduale trasformazione da elementi fusati molto colorati, in diretto rapporto con gli endoteli vasali, in elementi a nucleo vescicolare, circondato da molto protoplasma risolvendosi in fibrille, che costituiscono lo stroma del tessuto.

Elementi di secondaria importanza sono invece le cellule rotonde migrate, le quali non sono in diretto rapporto con le fibrille dello stroma. Alcune di queste cellule rotonde si trovano circondate da maggior copia di protoplasma delle altre, protoplasma spesso disposto a tenuissimi raggi o a rosette attorno al nucleo che resta invariato: questi elementi sono analoghi ai *clasmatociti* del Ranvier e possono quindi avere importanza di elementi connettivali comuni; ma essi si distinguono perfettamente dalle cellule grandi a prolungamenti multipli che, ripetiamo, costituiscono l'elemento caratteristico del tumore e che per la loro provenienza dagli endoteli vasali e la loro somiglianza con quelle cellule ci autorizzano a definire come un "endotelioma", il tumore in esame. La ricchezza in filamenti fibrillari delle cellule che caratterizzano questo tumore potrebbe anche suggerire la definizione di "fibro-endotelioma", ma come si vedrà nell'esporre gli altri casi, tale ultima denominazione è più giusto riservarla ai casi in cui lo stroma fibrillare anziché costituire una esile rete, si presenta a fasci multipli, che conferiscono spiccato aspetto fibroso al tessuto.

Caso III — Sert... Ferdinando di a. 23. Nel giugno 1909 e nell'anno successivo fu operato di asportazione di un fibroma naso-faringeo occludente la fossa nasale di destra, con impianto alla volta e

a tutto il margine coanale. Il tumore, grande quanto un mezzo uovo di pollo, fu asportato con l'ansa di platino dalla narice opposta e si ebbe emorragia sì l'una che l'altra volta, frenata col tamponamento posteriore.

I tagli si ottennero da pezzi prelevati dall'intero tumore conservato in alcool nel museo della Clinica, e dopo passaggi negli alcoli furono inclusi in paraffina. Colorazione con ematossilina ed eosina e col van Gieson.

A piccolo ingrandimento si osserva un tessuto ricchissimo di vasi sanguigni molto dilatati, le cui aperture, tagliate in tutti i sensi, danno al preparato l'aspetto di un tessuto grossolanamente reticolato (Tav. III, fig. 7^a). Il tessuto interposto ai vasi è riccamente fibroso e le aperture dei vasi hanno contorni tanto irregolari, che ove non fossero piene zeppe di sangue, mentirebbero l'apparenza di spazi lacunari in un comune tessuto fibroso. A più forte ingrandimento si nota subito che tutti questi vasi hanno parete propria e molto ricca di elementi cellulari endoteliali e periteliali e che questi sono separati per mezzo di uno stretto alone chiaro dagli elementi cellulari del tessuto interposto. A misura però che si procede dal tessuto fibroso più adulto a quello di recente formazione, ove i vasi sanguigni sono più piccoli, l'alone chiaro che circonda questi ultimi diventa sempre più largo (Tav. VI, fig. 17^a) e costituisce delle zone chiare interposte fra i vasi, sempre ricchi di elementi endoteliali, e il tessuto fittamente fibroso, ad elementi cellulari con nuclei serpigginosi ed a lunghissime fibrille connettive vagamente ondulate. I vasi piccolissimi tagliati trasversalmente sono così ricchi di endoteli che offrono spesso l'aspetto dei fori di una grattugia con molte spine rivolte radialmente verso l'interno; o, se varia l'inclinazione del taglio, appaiono nel lume, come gemme, dei fiocchi di cellule endoteliali, o pure queste sono talmente cresciute di numero, che il lume vasale è deformato e si riduce ad una semplice rima incurvata in un senso o nell'altro; nelle sezioni longitudinali la quantità di queste cellule è così grande, da formare quasi un cilindro contenuto nell'apertura vasale. Il restringimento del lume vasale però in questo tumore è un fatto piuttosto raro, predominando il fatto opposto della dilatazione dei vasi che sono turgidi di sangue.

Aumentando ancora l'ingrandimento, nei tagli colorati col van Gieson si nota poi il fatto singolare, che dalle pareti vasali si partono verso l'esterno moltissime fibrille ondulate che attraversano l'alone chiaro (Tav. VI, fig. 17^a) e confluiscono con i fasci di fibre ondulate della sostanza interposta (*f o*). Un'apertura vasale circolare dalle cui pareti si partono queste fibrille acquista l'aspetto delle stelle decorative a raggi ondulati

che si osservano nei pallii e nelle pitture delle chiese. Basta una sola di queste immagini per dimostrare che le fibrille ondulate, tinte in rosso fuxinico, sono una produzione vasale.

A comprendere bene l'istogenesi di queste fibrille occorrono tagli sottili e più forti ingrandimenti. In tagli sottili colorati col van Gieson, a 400-500 diametri, quando cade nel campo un vasellino tagliato obliquamente, si osservano bene in un solo strato le cellule endoteliali dell'estremo più sottile della parete vasale, le quali hanno grosso nucleo vescicolare per lo più ovalare con evidenti nucleoli, e tale quantità di protoplasma che la forma dell'elemento cellulare diventa molto irregolare, spingendosi l'esuberante protoplasma negl'interstizi adiacenti (fig. 19^a della Tav. VI). Queste cellule delle pareti vasali ricche di protoplasma furono descritte anche da Glogner negli endoteliomi.

Col van Gieson così gli elementi propri della parete vasale hanno il protoplasma tinto in giallo picrico, come gli elementi periteliali riccamente proliferati (Tav. VI, fig. 16^a); ma con questi elementi entrano in immediato rapporto fibrille ondulate che prima hanno una tinta giallo-rosa e poi acquistano per gradi la tinta rossa fuxinica, a misura che allungandosi si discostano dalla parete vasale (Tav. VI, fig. 18^a). Queste fibrille spesso avvolgono come un'ansa tutto il corpo cellulare della parete e le lunghe sottilissime code attraversando l'alone chiaro dianzi descritto si gittano nei fasci di fibrille ondulate e fortemente colorare della sostanza interposta ai vasi (Tav. VI, fig. 17^a). Si deve dunque indurre che l'esuberante protoplasma degli endoteli vasali sia dotato di poca coesione e che si effonda all'esterno dei corpi cellulari risolvendosi in sottili fibrille ondulate, la cui produzione è continua e procede dalla parete vasale, ove è pur continua la proliferazione endoteliale, che può colpirsi in atto con chiari esempi di mitosi (Tav. VI, fig. 19^a *m*).

Il numero delle fibrille e lo spessore dei fascetti di esse aumenta di molto nel tessuto fibroso interposto ai vasi (Tav. III, fig. 7^a), ma la loro ricchezza non è in rapporto con la quantità dei nuclei serpigginosi di cui è disseminato questo tessuto, essendo esuberante il numero e la ricchezza delle fibrille. Anche nell'alone chiaro descritto innanzi si osservano fascetti di più fibrille ondulate non ancora ben distinte fra loro, le quali invece si assottigliano e si isolano verso le due estremità del fascetto. Questi fascetti sono autonomi, non in rapporto con corpi cellulari, e si direbbe che vadano ad aumentare continuamente la quantità delle fibrille ondulate che si addensa negli spazi interposti ai vasi, fino a produrre il restringimento e la scomparsa del detto alone. La grande quantità di sangue ond'è irrorato il tessuto, che presenta

molti vasi dilatati pieni di elementi normali del sangue, dà ragione della continua produzione delle cellule endoteliali a protoplasma esuberante e delle fibrille connettive ondulate che da esse promanano. Per i caratteri esposti questo tumore merita il nome di *fibro-endotelioma*.

Gli elementi cellulari compresi nel densissimo intreccio delle fibre ondulate sono anche qui di due grandezze; si trovano infatti elementi fusati (messi in evidenza anche col metodo di Bielschowsky) con nucleo lungo serpigginoso e con due code di protoplasma che si prolungano nelle fibrille ed elementi piriformi o piramidali con prolungamenti multipli; ma oltre a questi sono impigliate nel groviglio delle fibrille ondulate piccole cellule a nucleo rotondo le quali altro non sono che cellule migrate dai vasi. Queste cellule non entrano in diretto rapporto con le suddette fibrille, ma ne sono contornate a breve distanza in modo che dove il fascio di fibre è tagliato trasversalmente le piccole cellule rotonde in esso impigliate appaiono circondate da una zonula chiara e quando se ne trovano in numero nello stesso punto mentirebbero l'aspetto di cellule epiteliali, se non risultasse evidente la loro somiglianza con quelle disposte attorno ai piccoli vasi, dai quali sono fuoriuscite per diapedesi, insinuandosi tra le grosse e molli cellule endoteliali in via di riproduzione.

Caso IV — Mengh... Carlo di a. 23. Fibroma naso-faringeo occludente la fossa nasale di sinistra con impianto alla volta, alla radice del vomero, alla porzione posteriore dell'etmoide e a tutto il margine coanale. Asportato mediante rinotomia temporanea nel 1909, il tumore ha volume di un mezzo uovo di gallina. Dopo due anni, recidiva: il tumore è localizzato al cavo. Asportazione con l'ansa di platino, seguita da modica emorragia. Il tumore ha volume uguale a quello asportato nel 1909. Dopo un altro anno l'individuo si ripresenta con nuova recidiva e gli si asporta un tumore uguale ai precedenti per forma, per volume e per localizzazione.

L'indagine microscopica del tumore primitivo e di quelli riprodotti dà risultati presso che identici. La parte libera del tumore è limitata da cellule epiteliali cilindriche molto alte, disposte in un solo ordine, che descrive delle insenature profonde. Le cellule epiteliali somigliano per forma e disposizione a quelle dell'epitelio faringeo. Le sporgenze fra una insenatura e l'altra sono costituite, come nel caso I, da giovane connettivo a cellule rotonde, con vasi, ma alla base di queste sporgenze il tessuto diventa più spesso, acquista aspetto di connettivo fibroso con aperture di vasi in senso trasversale ed obliquo e si osservano anche vasi in sezione longitudinale diretti verso la

sommità delle sporgenze, attraversando in senso normale i fascetti di tessuto fibroso. Quasi tutti questi vasi sono stracarichi di endotelio, le cui cellule nelle sezioni trasversali circondano le aperture a molti giri concentrici; in quelle oblique sporgono come gemme nel lume vasale e in quelle longitudinali assumono spesso l'aspetto di cordoni endoteliali cilindrici. Dalla grande proliferazione endoteliale le aperture vasali sono deformate, ristrette e talvolta ridotte a una semplice rima. Le cellule endoteliali proliferate sono a loro volta ricche di protoplasma, il quale in prossimità dell'apertura vasale resta tinto in giallo col van Gieson, mentre a misura che se ne allontanano si risolve in fibrille ondulate che assumono la tinta fuxinica. Questo tumore non è però così ricco di vasi come il precedente, ed oltre a ciò, per la considerevole ristrettezza del lume vasale, il tessuto, molto meno irrorato dal sangue, è meno rigoglioso, meno ricco in fasci di fibre ondulate, fino a che nelle regioni povere di vasi sanguigni il tessuto apparisce notevolmente rarefatto.

Fatto notevole si è che alcuni piccoli vasi a lume molto ristretto dalla poliferazione endoteliale sono circondati da cellule rotonde fuoriuscite dai vasi stessi, le quali poi migrano nello stroma connettivale a fibre ondulate (fig. 15^a della Tav. V). Questo stroma fibrillare non è a fasci compatti, come nel caso precedente, ma risulta di fascetti lunghi e sottili, decorrenti in direzione quasi parallela, e di fibrille secondarie sottilissime e vagamente ondulate che promanano dai fascetti paralleli e vanno dall'uno all'altro, occupando lo spazio intermedio. I fasci paralleli hanno nel loro interno, come scheletro, sottili e lunghe cellule con nucleo oblungo ben colorato, con due lunghissime code di protoplasma che si perdono nella lunghezza del fascetto (Tav. V, fig. 15^a *cag*). Queste lunghe cellule sottili e diritte appaiono come aghi lasciati nella trama di un tessuto; mentre fra le fibrille secondarie sono impigliate le piccole cellule rotonde migrate dai vasi. Queste cellule migrate sono più piccole in prossimità delle aperture vasali, più globose per maggior ricchezza di protoplasma a misura che se ne allontanano; poche di esse restano inerti nello stroma o vanno incontro a degenerazione ialina, altre invece acquistano i caratteri ricordati dei *clasmatociti* del Ranvier e diventano elementi fissi del connettivo, pur distinguendosi sempre e nettamente dai grossi e lunghi elementi endoteliali, sia che questi ultimi circondino i vasi, sia che formino lo scheletro dei fascetti principali dello stroma ora descritto.

Per i detti caratteri anche questo tumore merita, secondo noi, di essere classificato tra i *fibro-endoteliomi*.

Caso V — Monac... Giuseppe di a. 25, pastore. — A 18 anni cominciò a soffrire di ostruzione nasale e difficoltà nella deglutizione; fu la prima volta operato in Clinica nel 1909, mediante l'ansa galvanica, di asportazione, per le vie naturali, di un grosso fibroma nasofaringeo, che all'esame istologico fu definito per fibro-endotelioma. Fu poi ricoverato altre due volte in Clinica, sempre per riproduzione del tumore, ed entrambe le volte ne fu fatta l'asportazione con la rinotomia temporanea alla Moure. Dopo due anni dall'ultimo intervento fu di nuovo ammesso in Clinica per riproduzione dello stesso tumore fuoriuscente dalla narice sinistra; mentre l'impianto era alla base del cranio. Si praticò di nuovo la rinotomia temporanea e, raschiando profondamente fino all'osso, si estirpò un tumore a forma di cilindro incurvato, lungo cm. 7, spesso cm. 2, e fu inoltre asportato facilmente e senza maltrattamento un altro tumoretto, grosso quanto un fagiuolo, dal bordo superiore della coana di sinistra. Quest'ultimo tumoretto fu fissato intero in molto alcool assoluto; dell'altro furono per l'esame prelevati due pezzi, di cui uno all'estremo che fuoriusciva dalla narice, l'altro al centro della massa neoplastica, e dopo passaggio negli alcoli furono, come l'altro, inclusi in paraffina. I tagli furono colorati con ematossilina ed eosina e successivamente col van Gieson.

Terremo presenti, nella descrizione, anche i preparati ottenuti dal primo tumore asportato nel 1909. Avvertiamo subito che confrontando queste diverse sezioni, la struttura fondamentale del tumore non varia e che le lievi differenze sono dovute al differente grado di sviluppo della neoplasia la quale, come aspetto sommario, apparisce di struttura più decisamente fibrosa nelle parti più vecchie, mentre nelle parti giovani si notano particolarità che ne fanno meglio comprendere l'istogenesi.

Dove il tessuto è di più vecchia data, si ha la struttura di un fibro-endotelioma analogo a quello del III caso, con la differenza che quello è di gran lunga più ricco di vasi dilatati, turgidi di sangue. Quel preciso aspetto nel tumore in esame si riscontra tuttavia in alcune zone ove appunto sono frequenti aperture di vasi larghi e pieni di sangue; nel resto i vasi sono più rari, sono ugualmente ricchi di elementi endoteliali e manca soltanto nei loro contorni la zona o alone chiaro, per il fatto che qui il tessuto si osserva a sviluppo completo ed apparisce costituito da fittissimo tessuto fibroso con vasi, nei quali gli endoteli sono in grande aumento.

Nei tagli ottenuti da parti di più recente formazione (estremo inferiore del tumore foggiate a cilindro fuoriuscente dalla narice sinistra) si osservano, a piccolo ingrandimento, che le aperture dei vasi hanno

forme varie e contorni irregolarmente ispessiti (fig. 5^a *a* della Tav. II) di guisa che il lume vasale è eccentrico all'ispessimento delle pareti e talvolta due vasi vicini si aprono nella medesima zonula di tessuto più denso e quindi più intensamente colorato; e questa più intensa colorazione è più evidente quando attorno alle aperture vasali, o da un lato, sono accumuli di cellule rotonde migrate (*r*). A ingrandimento più forte si osserva che l'ispessimento delle pareti vasali è dovuto a considerevole aumento delle cellule endoteliali e periteliali, alcune delle quali sono sorprese in mitosi, e quando le prime fanno sporgenza nel lume vasale, esse restano ben distinte dalle seconde, che ne circondano l'apertura a più giri concentrici. Tra queste cellule endoteliali e periteliali se ne osservano con protoplasma esuberante, le cui masse a volta sembrano zolle prive di nucleo. Questo protoplasma si risolve presto in fibrille ondulate le cui code si dirigono esternamente al vaso e quando questo è tagliato trasversalmente offrono il già descritto aspetto di stelle a raggi ondulati, ma non così ricche di raggi come nel III caso. Le fibrille raggiate che col van Gieson assumono la tinta fuxinica un po' lontano dalla parete vasale raggiungono il tessuto interposto ai vasi, attraversando un breve alone chiaro ove non sono elementi cellulari o sono rarissimi, e il tessuto interposto non è come nel III caso costituito da robusti fasci di fibre ondulate, ma è più povero di fibre e ricco invece di elementi cellulari a prolungamenti multipli come quelli esaminati e descritti nei casi precedenti. La diretta provenienza di questi elementi dalle cellule endoteliali proliferate è ben dimostrata dalla fig. 21^a *ced*, *ced'* della Tav. VII disegnata appunto da questo tumore.

Nel tessuto interposto si osserva pure la proliferazione degli endoteli linfatici riconoscibili alla speciale disposizione reticolare. Questa partecipazione degli endoteli dei linfatici è ben evidente nel tumore riprodotto ed estirpato nel gennaio 1912 (Tav. II, fig. 6^a).

Oltre a queste cellule che danno il carattere endoteliale al tessuto si scorgono impigliate nello stroma le cellule rotonde migrate, che sono in gran numero attorno alle aperture di alcuni vasi in diapadesi (Tav. II, fig. 5^a *c r*). Altri vasi hanno il lume molto ristretto dalla proliferazione endoteliale ed alcuni sono del tutto occlusi; ed è notevole il fatto che da alcuni si è determinata la migrazione delle sole cellule bianche, da altri sono fuoriusciti in proporzione presso che uguale globuli bianchi e rossi; presso altri in fine, che sono perfettamente occlusi, si sono determinati piccolissimi caratteristici infarti emorragici di forma triangolare con la base alla periferia del tumore, con grande predominio di globuli rossi. E si può logicamente indurre che la migrazione attiva delle

cellule bianche si sia determinata per la ristrettezza del lume, favorita dall'aumento d'interstizi fra le molli cellule endoteliali neoformate, mentre le infiltrazioni ematiche (globuli bianchi e rossi) e gl'infarti emorragici si siano invece determinati passivamente come una inondazione, per la completa occlusione di alcuni piccoli vasi.

Notiamo infine che questi infarti si riscontrano esclusivamente nei tagli ottenuti dal piccolo tumoretto del bordo coanale e da quelli ottenuti dal pezzo prelevato alla parte sporgente del tumore grande a forma di cilindro incurvato, estirpati nel 1912; non se ne osservano esempi nei tagli ottenuti dal tumore primitivo a struttura marcatamente fibrosa e in quelli ottenuti dalla medietà del tumore a forma di cilindro.

Lo stroma è differente altresì nelle parti adulte e nelle giovani della neoplasia: mentre nel tumore primitivo, simile in gran parte nella struttura al III caso, il tessuto fibroso a fibrille ondulate è molto abbondante, benchè non offra il caratteristico aspetto del *caput Medusae*; in quello riprodottosi, ove il tessuto è denso di elementi cellulari a carattere endoteliale con partecipazione degli endoteli linfatici, lo stroma fibrillare è tenuissimo e solo le fibrille si raccolgono in fasci ondulati nell'ilo del piccolo tumoretto e propriamente attorno ai vasi che vi decorrono, dalle cui pareti promanano. Ma per i caratteri dominanti anche questo tumore merita la denominazione di *fibro-endotelioma*.

Mentre scriviamo il M. Giuseppe si è ripresentato in Clinica con nuova riproduzione del tumore che faceva prominenza dalla narice sinistra ed occupava le coane, producendo disturbi nella respirazione e nella fonazione. Estirpato il 18 giugno 1913 mediante la rinotomia temporanea, si è trovato che aveva largo impianto alla base del cranio.

Il tumore, molto sanguinante, è costituito da due masse voluminose, di cui una come una grossa castagna, l'altra della stessa forma ma più piccola, di consistenza molle, a superficie liscia. Di questa massa meno grande si è inclusa una fetta levata a tutto spessore.

L'esame istologico dopo induramento negli alcoli, inclusione in paraffina e colorazione dei tagli con ematossilina ed eosina ha confermato tutti i caratteri strutturali dei pezzi preparati ed esaminati prima, meno il fenomeno degl'infarti emorragici. Questi ultimi preparati offrono la più evidente dimostrazione che gli endoteli dei linfatici partecipano alla neoformazione endoteliale e la fig. 6^a della Tav. II riproduce appunto la micro-fotografia ottenuta da uno di queste sezioni nella quale, oltre al vistoso aumento degli endoteli dei vasi sanguigni, si nota anche quello degli endoteli dei linfatici.

Caso VI — Madon... Giorgio, di a. 15. Tumore del setto nasale a destra, avvertito da 6 mesi: tagliato il peduncolo, si è avuto molto sangue. Il tumoretto grande quanto un pisello fu fissato intero in alcool assoluto e incluso in paraffina.

All'esame dei tagli (ematossilina ed eosina) si osserva che esso è rivestito da uno strato continuo di cellule malpighiane ben limitato dal tessuto che forma la massa del tumore.

Questo tessuto a piccolo ingrandimento si presenta di aspetto variegato. Si nota addensamento di elementi cellulari attorno ad aperture vasali di grandezza e di forma differentissima che pure spesseggiano nel tessuto; spesso due o più aperture vasali sono comprese nello stesso addensamento di elementi cellulari (Tav. VI, fig. 20^a v, v'...). Ben pochi vasi sanguigni a pareti non ispessite decorrono nel tessuto povero di elementi cellulari che s'interpone alle zone ricche di cellule, conferendo all'insieme l'aspetto variegato. A ingrandimento più forte si osserva nel tessuto ricco di cellule che alla periferia delle aperture vasali circolari, come attorno a quelle di forme differenti, sono moltissime cellule endoteliali che raramente si dispongono a vortice attorno al lume vuoto o a contenuto ematico; più spesso questi elementi sono uniformemente diffusi attorno ai vasi e invadono per tratti considerevoli il tessuto interposto. Queste cellule di forma allungata con nucleo grande vescicolare, con più prolungamenti protoplasmatici, simili per grandezza e per forma a quelle che tappezzano l'interna parete dei vasi, stanno in un sottilissimo fitto reticolo formato dai loro stessi prolungamenti.

Dove esse confinano col tessuto più povero di elementi cellulari, benchè il limite fra i due tessuti non sia sempre netto, pure è notevole il contrasto fra le due specie di tessuto, che può lontanamente rammentare quello fra tessuto epiteliale e tessuto connettivo delle produzioni cancerighe; ma qui evidentemente si tratta di due specie di connettivo; quello ordinario più tenue, nel quale decorrono vasi ad endoteli non ancora proliferati, e quello costituito da elementi endoteliali proliferati, promananti dall'interna parete vasale. Col metodo di van Gieson poi si osserva che dall'ilo del tumoretto ove sono i vasi principali che lo irrorano si irradiano fasci di fibrille ondulate col caratteristico aspetto del *caput Medusae* e questi fasci decorrono come trabecole in mezzo al tessuto ad elementi endoteliali (Tav. VI, fig. 20^a f o), o pure circondano i vasi all'infuori dell'addensamento di cellule endoteliali nel quale essi si aprono. Nell'insieme tuttavia si nota che la proliferazione di elementi endoteliali è di gran lunga predominante su quella dei fasci a fibrille ondulate, le quali sembra tendano a scom-

parire riducendosi a sottilissimi sepimenti che assumono debolmente la tinta fuxinica del van Gieson (v. la detta figura).

Anche questo tumore merita la denominazione di *fibro-endotelio* con la suddetta caratteristica d'una prevalente ricchezza di elementi cellulari rispetto al tessuto fibroso.

Caso VII — Cremis.... Giuseppe di a. 12. Il 3 dicembre 1911 presentava un tumore di aspetto perlaceo, che occupava quasi completamente l'apertura della coana a sinistra; era spostabile coi movimenti della deglutizione, poco spostabile alla specillazione, tanto che non si riusciva a contornarlo con l'ansa; se ne asportarono due frammenti per l'esame, senza avere emorragia. Il 19 gennaio 1912 il tumore fu estirpato dalla via nasale. Esso aveva la precisa forma d'una ciambella, col diametro esterno di 3 mm., col foro centrale di 4 mm. Se ne tagliò uno spicchio per l'esame. Passaggio negli alchools, inclusione in paraffina, colorazione dei tagli con ematossilina ed eosina e col van Gieson.

I preparati ottenuti dai pezzi asportati prima e da quello prelevato dall'intero tumore offrono all'esame identica struttura.

Il tumore, contornato soltanto in parte da basso epitelio malpighiano, è costituito da un tessuto abbastanza povero di elementi cellulari, i quali sono addensati in rari punti, o attorno alle aperture di alcuni vasi, o tra le maglie di un delicato stroma fibroso a fibre ondulate. A piccolo ingrandimento si osservano vasi sanguigni tagliati in tutti i sensi, che mostrano considerevolmente aumentati i nuclei endoteliali e sono quasi tutti contornati da un alone, tinto fortemente dall'eosina, che spesso riunisce più aperture di vasi vicini, come se si trattasse d'una sostanza eosinofila emanata dalle pareti vasali stesse.

Nelle aperture di singoli vasi questa sostanza che le contorna ha l'aspetto di un enorme aumento delle pareti, se non che i nuclei cellulari ond'essa è disseminata sono rari, non in proporzione con l'apparente aumentato spessore e non uniformemente distribuiti nell'alone eosinofilo, come dovrebbero essere qualora si trattasse d'iperplasia degli elementi propri delle pareti vasali. A più forte ingrandimento infatti si osserva, che la sostanza eosinofila direttamente in rapporto con le cellule endoteliali ha da prima aspetto quasi uniforme e poi va acquistando una struttura, risolvendosi esternamente in fibrille più o meno distinte, più o meno ondulate, le quali poi bruscamente diradano al confine esterno del descritto alone rosso e costituiscono il delicato stroma fibrillare del tessuto interposto ai vasi. Talvolta si sorprende un vasellino tagliato obliquamente, che mostra

tutto da un lato la sostanza eosinofila promanante dalle sue pareti (Tav. I, fig. 3^a c), essa è quasi priva di nuclei cellulari e appare come un nastrino con evidenti ripiegature trasversali, in corrispondenza delle quali è facile scorgere che la sostanza stessa si risolve in fibrille fortemente ondulate (Tav. IV, fig. 12^a). Accanto poi si trovano fasci isolati autonomi di queste fibrille, che sono spessi, tozzi e cominciano a individuarsi in fibrille sottili dalle loro estremità biforcute (v. fig. 3^a in *fa*).

La sostanza interposta ai vasi è costituita da uno stroma fibrillare meno ricco di quello descritto nei casi precedenti, meno ordinato in fasci decorrenti tutti in una direzione e non uniformemente distribuiti come nel caso III, e nelle parti adulte del tumore del caso V, di guisa che nei tagli colorati col van Gieson non si ha l'immagine caratteristica del *caput Medusae*, se non in rare e limitate zone. I rari nuclei in diretto rapporto con le fibre ondulate sono simili per tutti i caratteri ai nuclei endoteliali e sono contornati da maggior copia di protoplasma, quelli più prossimi ai vasi sanguigni.

Nello stroma fibrillare sono disseminate senza uniformità cellule rotonde migrate dai vasi, le quali si trovano in gran numero attorno ad alcuni di essi. Queste cellule non stanno in diretto rapporto con le fibrille connettive dello stroma tra le quali sono impigliate, ma conservano quasi sempre attorno a loro stesse una zonula chiara che le divide dalle fibrille. Nelle raccolte circumvasali, ove esse invadono la sostanza eosinofila descritta più sopra, queste cellule migrate producono la dissociazione delle fibrille in cui quella sostanza va risolvendosi e ne spingono i fascetti già formati perifericamente ai vasi stessi. E la stessa funzione dissociatrice delle fibrille ondulate dello stroma sembra che esse compiano migrando negl'interstizi del tessuto in punti lontani dai vasi, ove si distinguono bene dalle grosse e lunghe cellule endoteliali, perchè conservano i loro caratteri di cellule rotonde con grosso nucleo e con poco protoplasma (mononucleati grandi) e sono, tra le altre, perfettamente riconoscibili le cellule eosinofile dal nucleo polilobato e dalle caratteristiche granulazioni. La presenza di queste cellule migrate conferisce al tessuto in esame nei focolai di migrazione un carattere speciale, ma non ne altera la fisionomia di tumore fibro-endoteliale, per la quale questo tumore deve essere classificato insieme con gli altri che formano oggetto del nostro studio. Anzi questo tumore, nel quale gli elementi cellulari sono meno addensati e i fascetti di fibrille più sottili, si presta, meglio dei precedenti, all'analisi dell'intima istruzione dei fibro-endoteliomi e permette la dimostrazione della diretta dipendenza delle fibre ondulate dalle cellule endoteliali proliferate.

Caso VIII — Sciam. . . . Ines di a. 14. Tumore naso-faringeo della grandezza e della forma di una grossa ghianda, con peduncolo alla sommità del suo cappuccio. Al taglio fu poco sanguinante. Da una fetta tagliata trasversalmente nella medietà del tumore, fino al suo centro, si ottennero, dopo passaggio negli alcool e inclusione in paraffina, dei tagli che colorati con ematossilina ed eosina mostrarono le particolarità seguenti.

Il tumore è contornato alla periferia da uno strato di epitelio cilindrico a cellule talvolta molto allungate, quasi caliciformi. Il tessuto sottostante all'epitelio, abbastanza ricco di cellule, offre l'aspetto di un giovane connettivo, nel quale i piccoli vasi sono straordinariamente ricchi di elementi endoteliali a nuclei vescicolari molto prominenti nel lume vasale allorchè si osservano in sezioni trasversali; quando invece si osservano in sezione longitudinale gli endoteli sembrano raddoppiati di numero, osservandosene in doppia fila longitudinale su ciascuna delle due sezioni di parete.

A questo sottile strato periferico sotto-epiteliale e ricco di nuclei succede bruscamente un tessuto fibroso assai povero di nuclei, con stroma a fibrille ondulate decorrenti in tutti i sensi e dove più, dove meno addensate, nel cui fitto intreccio sono rare cellule a nucleo oblungo, le quali stanno in diretto rapporto con le fibrille, e rare piccole cellule rotonde migrate, non in diretto rapporto con queste, anzi spesso staccate da loro mercè un piccolo alone chiaro. In questo tessuto a fibre ondulate e povero di elementi cellulari fanno risalto evidentissimo i vasi sanguigni, perchè l'intima enormemente ispessita ne ha ristretto il lume che in alcuni vasi è quasi scomparso. Le sezioni longitudinali dei piccoli vasi appaiono come cordoni cellulari pieni, nei quali è appena visibile una rima sottile che ne rappresenta il lume assai ristretto. Contrariamente a quanto si è osservato nei casi precedenti, le sezioni trasversali dei vasi offrono tanta ricchezza di nuclei cellulari, che si giudicherebbe trattarsi, a primo aspetto, d'un processo di endo-arterite; ma non vi è punto infiltrazione parvicellulare dell'intima e delle altre tuniche vasali. L'aumento di spessore delle pareti è dovuto a proliferazione dell'endotelio, le cui cellule ricche di protoplasma sporgono nel lume vasale, e ad altre cellule a nucleo oblungo e con due lunghe code di protoplasma, le quali nei tagli trasversali circondano a molti giri concentrici le aperture dei vasi, aumentando enormemente lo spessore della parete. Col metodo del van Gieson queste cellule mantengono la tinta picrica nel protoplasma, il quale poi si circonda di masse tinte in rosso dalla fuxina e queste masse si risolvono in fibrille ondulate che descrivono un secondo vortice attorno

alle aperture trasversali dei vasi, analogamente a ciò che si osserva nella fig. 16^a della Tav. VI (III caso).

L'addensamento delle fibrille rosse è sempre considerevole attorno ai vasi e poi va rapidamente diradando nella sostanza interposta. Questa, come si disse, è costituita da un fitto intreccio di fibrille isolate, tra le quali sono rare cellule rotonde migrate e cellule a nucleo lungo ed a più prolungamenti protoplasmatici che si mettono in diretto rapporto con le fibrille. Le cellule grandi endoteliali a prolungamenti sono, in questo tumore, meno vistose che nei casi precedenti, ma a prescindere dal volume, i loro caratteri sono gli stessi. Le cellule tonde migrate anche qui si notano più frequenti attorno ai vasi, ma non vi costituiscono fitti accumuli, e rare sono quelle che si osservano fra gl'interstizi delle cellule endoteliali; il che dinota che la diapedesi è resa più difficile dall'enorme spessore delle pareti a fitti strati di cellule disposte a giri concentrici.

Il differente aspetto di questo tumore rispetto agli altri esaminati è dovuto: *a)* al fatto che la neoproduzione endoteliale è considerevolissima nelle pareti vasali, che sono sistematicamente ispessite e ricche di nuclei; *b)* alla non esuberante nutrizione del tessuto, attesa la ristrettezza dei vasi e la conseguente minore irrigazione sanguigna, per cui non si ha una enorme produzione di fibrille connettive a fasci fittissimi, e la neoproduzione endoteliale appare, a primo aspetto, quasi limitata ai vasi, ove infatti è più ricca; *c)* dove il tessuto è meno povero di fibrille ondulate è appunto nelle zone meno povere di vasi, di cui quelle fibrille sono promanazione. Tuttavia non mancano in questo tumore esempi di partecipazione degli endoteli linfatici alla neoproduzione, ma sono estremamente rari in confronto di quanto si è notato nel V caso.

Caso IX — Meng... Clara, di a. 26. Il 24 gennaio 1913 le fu estirpato un tumore naso-faringeo di forma tonda e schiacciata, da somigliare ad una cipolla, del diam. di 5 cm. Questo tumore si presenta al taglio molle e pallido, di consistenza mixomatosa, con la superficie di taglio seminata, specie verso la periferia, da puntini rossi indicanti vasellini pieni di sangue. Se ne preleva uno spicchio che s'indurisce nella serie degli alcool e s'include in paraffina. Colorazione dei tagli con ematosilina ed eosina.

All'esame microscopico si osserva che la superficie esterna del tumore ha rivestimento di epitelio a cellule vibratili disposte in un solo strato. Verso il centro il tumore è costituito da lasco tessuto mixomatoso con piccoli vasi pieni di elementi normali del sangue. Lo

stroma delicatissimo risulta di fibrille che hanno decorso ondulato specialmente ove esse sono unite in tenui fascetti decorrenti nel senso dei vasi. A misura che dal centro si procede verso la periferia si vede che lo stroma si addensa in maglie più fitte e cresce la quantità dei nuclei, delle fibrille ondulate e dei vasi sanguigni. Alcuni di questi, in sezione obliqua, mostrano aumento considerevole delle cellule endoteliali a nuclei oblunghi, con protoplasma disposto in due opposte code che si continuano con filamenti ondulati che si perdono nello stroma. Nel tessuto interposto ai vasi sanguigni sono due specie di elementi cellulari: a) elementi piccoli, a nucleo rotondo che sono cellule migrate, le quali non hanno diretto rapporto con le fibrille; b) cellule più grandi, a grosso nucleo oblungo, del tutto simili alle descritte cellule endoteliali, i cui prolungamenti protoplasmatici si continuano con le fibrille dello stroma.

La struttura di questo tumore è analoga a quella del caso IV, con la sola differenza che ivi le pareti vasali appaiono molto ispessite per più copiosa produzione di quella che abbiamo chiamata sostanza eosinofila e che si risolve in fibrille ondulate. La tenuità dello stroma induce a dare al tumore in esame la denominazione di *mixo-endotelioma*, ma non senza avvertire che nei mixomi puri lo stroma è di struttura largamente reticolare, non a fibrille ondulate, che qui sono anche riunite in fascetti.

Caso X — Moros.... Giorgio, di a. 22, di sana costituzione. Ha sofferto ripetutamente di epistassi al lato destro per varici del setto, che gli furono a più riprese causticate. In seguito a questi interventi si è sviluppato un tumoretto del volume di un grosso cece, peduncolato, a superficie non liscia, di tinta grigio-rossastra, sanguinante spontaneamente, di consistenza molle elastica. Esso sorgeva in corrispondenza dell' "area vascolare", venendo quasi a protrudere nel vestibolo nasale di destra. Fissazione dell'intero tumoretto in alcool assoluto. Inclusione in paraffina. Colorazione dei tagli con ematossilina ed eosina.

All'esame microscopico (piccolo ingrandimento) si vede il peduncolo costituito da tessuto di cicatrice con cripte tappezzate da epitelio malpighiano impigliato nel tessuto fibroso cicatriziale e con aperture di vasi di forme irregolarissime. Il tumoretto non è interamente rivestito da epitelio malpighiano, il quale verso la sommità o parte più sporgente del tumore si assottiglia in un solo strato fino a scomparire. Alla base, di lato al peduncolo, è una vasta insenatura le cui

pareti sono rivestite da epitelio malpighiano pluristratificato; nella insenatura è uno stravaso ematico in via di organizzazione.

Il tessuto fondamentale del tumore è connettivale e nel connettivo sono moltissime aperture vasali di varia forma e grandezza, le quali invece scarseggiano nella parte alta o terminale del tumore. Nel centro di questa parte alta è una vasta infiltrazione ematica in via di organizzazione. Attorno a quasi tutte le aperture vasali, dove queste sono più frequenti, si nota un forte addensamento di elementi cellulari che non sempre costituiscono un alone regolare attorno al vaso, chè anzi spesso questi elementi ne fanno apparire i contorni di spessore ineguale.

A più forte ingrandimento si osserva ovunque un vistoso sviluppo di cellule endoteliali e periteliali dei vasi sanguigni per cui lo spessore delle loro pareti, sebbene in modo disforme, è aumentato. Alcuni vasi poi mostrano nell'interno un ciuffo di cellule endoteliali (fig. 8^a della Tav. III), che ne ostruisce in parte il lume. In altri vasi il ciuffetto di elementi endoteliali, a nucleo oblungo e con due code di protoplasma, è extravasale e costituisce come un'appendice della parete. Gli elementi cellulari che costituiscono quest'appendice sono diretta promanazione degli elementi endoteliali, dei quali conservano tutti i caratteri. Queste cellule endoteliali e periteliali in viva proliferazione invadono il connettivo intervasale fino a sostituirlo del tutto; e nei punti ove la completa sostituzione non è avvenuta si nota il contrasto fra il tessuto invadente ad elementi grossi con nucleo vescicolare oblungo e con due o più code di protoplasma e il connettivo onde in origine risultava il tumoretto, con stroma delicato, tra le cui maglie si osservano rare cellule rotonde e fibroblasti a nucleo sottile e serpigginoso. In alcuni punti tale contrasto è così evidente che — a primo aspetto — sembra si tratti del noto contrasto fra tessuto connettivale ed epiteliale delle neoformazioni cancerigne; ma ciò si esclude dopo attento esame.

Lo stroma di questo tumore non è ricco di fibrille connettive a fascetti ondulati, nè quindi offre il caratteristico aspetto del *caput Medusae*: qui è la neoproduzione cellulare che tiene il campo e singole fibrille in diretta dipendenza di cellule piriformi e piramidali si osservano soltanto là dove questi elementi sono in scarso numero. Ciò posto, il tumore in esame più che la denominazione di fibro-endotelioma, merita quella di semplice *endotelioma*, alla formazione del quale partecipano in debole grado anche gli endoteli dei linfatici.

Caso XI — Lep... Perseo, di a. 25. Tumore estirpato dal naso della forma e grandezza di un pisello, senza peduncolo. Fissazione

dell'intero tumore in alcool assoluto; inclusione in paraffina; colorazione dei tagli con ematossilina ed eosina.

Il tumore è contornato da epitelio vibratile che è molto sviluppato presso al punto d'impianto, ove il rivestimento epiteliale si addentra in cripte, alcune delle quali, tagliate di traverso, acquistano — a piccolo ingrandimento — parvenza di tubi glandolari. Nell'ilo del tumore, sempre a debole ingrandimento, si vede una miriade di piccoli vasi le cui aperture trasversali appaiono come cerchietti a giri concentrici, nel cui lume sporgono come spine le cellule endoteliali a nucleo intensamente colorato; nel medesimo cerchio di giri concentrici a volte si aprono due vasellini con endoteli molto evidenti. Lo stroma interposto a questa miriade di vasi appare a piccolo ingrandimento quasi omogeneamente colorato dall'eosina; ma a misura che dall'ilo si procede verso la periferia i vasi diradano e dirada anche lo stroma, che assume quasi l'aspetto della trama reticolare dei mixomi, disseminata di rari nuclei; se non che le maglie della rete disposte longitudinalmente e molto più lunghe che larghe conferiscono all'insieme la fisionomia d'una delicata struttura fibrosa. Verso la periferia infine, immediatamente sotto al rivestimento epiteliale, si nota un addensamento di elementi cellulari, e rari ma larghi vasi circondati da molte cellule rotonde migrate, simili a quelle dello strato sottoepiteliale.

A più forte ingrandimento, ove lo stroma si addensa, è evidentissima la struttura fibrosa, ma non a fasci più o meno robusti, che sarebbero risultati evidenti anche con gli ingrandimenti già usati, bensì a fibrille fortemente ondulate e dirette in tutti i sensi in modo da riempire i vuoti uniformemente; queste fibrille offrono in più piccolo spazio il peculiare aspetto del *caput Medusae*. Le aperture dei vasi medi e piccoli fanno molto risalto sia per gli endoteli sporgenti nel lume, dando l'immagine di forami d'una grattugia, sia per le lunghe cellule periteliali disposte a più giri concentrici. Ove queste cellule a lunghe code sono più rare e il taglio è più sottile, si osserva che esse si continuano con le fibrille ondulate dello stroma. Alcuni di questi elementi, distaccati dal vortice che circonda le aperture vasali, fanno già parte del tessuto interposto ai vasi. Gli elementi cellulari disseminati nello stroma sono anche in questo caso di due specie distinte; si osservano cioè cellule rotonde migrate e cellule grandi fusate, piriformi o piramidali, con due o più prolungamenti che si continuano con le fibrille dello stroma. Le cellule migrate sono in maggior copia; più rare quelle dell'altra specie, tra le quali però se ne rinvencono, specie in prossimità dei vasi, di molto grandi; queste ultime hanno talvolta una lontana rassomiglianza con le cellule nervose.

Per i caratteri dianzi esposti, volendo tener conto di tutto, questo tumore può essere definito come un *mixo-fibro-endotelioma*, avvertendo che la nota più saliente è il caratteristico aspetto dei vasi sanguigni. Tenendo presente la struttura di tutti gli altri tumori congeneri da noi esaminati, par lecito supporre che la tenuità dello stroma nel caso in parola e la rarità dei caratteristici elementi endoteliali disseminati nel tessuto interposto ai vasi stiano in relazione con la breve età e col non ancora vistoso sviluppo della neoplasia. La miriade di piccoli vasi decorrenti nell'ilo del tumore, tutti con endoteli riccamente proliferanti, fa logicamente supporre che, ove esso fosse rimasto più lungamente *in situ*, avrebbe potuto offrire una struttura più ricca di fibre e di elementi cellulari, analogamente a quanto si è riscontrato in altri casi, nei quali il tumore è stato asportato a sviluppo più avanzato.

Caso XII — Gagl.... Annunziata di a. 21. Tumoretto della lingua, grande quanto un cece, formato da due lobi giustapposti. Fissazione e indurimento in molto alcool assoluto. Inclusione in paraffina. Colorazione dei tagli con ematossilina ed eosina e col van Gieson.

All'esame dei tagli, a piccolo ingrandimento, si ha una vista d'insieme dalla quale il tumoretto apparisce come un papilloma diviso in due metà presso che uguali da un sepimento costituito da una introflessione dell'epitelio malpighiano, che ai due lati ha delle propaggini a forma di papille e queste hanno i contorni ben limitati. Altro epitelio malpighiano è alla periferia dei due lobi, e qui esso epitelio si addentra nel sottostante tessuto in papille sottili, egualmente ben limitate, che vanno in direzione opposta a quelle del sepimento mediano.

Il tessuto interposto a questi epiteli costituisce la restante massa del tumoretto ed è un tessuto variegato per l'avvicinarsi di trabecole costituite da tenue connettivo con fibroblasti rari e con sottile stroma a fibrille ondulate, e di un altro tessuto a cellule più fitte e più grandi con nucleo oblungo vescicolare, ben colorato, le quali sono specialmente addensate attorno ai vasi sanguigni e negli spazi linfatici dal cui endotelio proliferato evidentemente promanano. Il contrasto fra le due specie di tessuto è come quello notato al caso X, e anche qui, a prima vista, si penserebbe ad un tessuto cancerigno, se i caratteri degli elementi endoteliali del tessuto invadente non facessero escludere la natura epiteliale. In un punto si osserva che gli elementi endoteliali invadono anche una delle papille malpighiane del sepimento centrale (fig. 4^a e della Tav. I) e qui si scorge anche meglio che il tessuto invadente non è certamente di natura epiteliale.

I vasi sanguigni in questo tumore non offrono il solito aspetto dovuto alla ricca proliferazione degli elementi endoteliali e periteliali; essi qui appaiono dilatati, come nel caso VI, con aperture a contorni irregolari, e ad elementi cellulari a nucleo oblungo vescicolare che non si dispongono a vortice attorno al lume vuoto o a contenuto ematico, ma sono uniformemente diffusi. Nei confini fra il connettivo ordinario e il tessuto invadente si osserva bene come gli elementi endoteliali penetrano e si riproducono negli spazi linfatici del tessuto invaso, che ne resta gradatamente sostituito. Altro fatto notevole, in confronto dei tumori precedenti, si è, che qui non si vedono cellule rotonde migrate, così frequenti in tutti gli altri casi finora esaminati.

Nei tagli colorati col van Gieson la somiglianza col tumore descritto nel VI caso è ancora più evidente, poichè la tinta fuxinica presa soltanto dal connettivo fondamentale (a fibrille sottili riunite in fascetti ondulati) fa magnificamente apparire lo scheletro connettivale che si irradia dal centro di ciascuna metà del tumore (come nella fig. 20 Tav. VI) i seipimenti connettivali che si assottigliano verso la periferia sono molto distinti e restano compresi fra le gittate del tessuto endoteliale invadente, che a sua volta si differenzia nettamente dall'epitelio malpighiano periferico e da quello centrale. Gli elementi cellulari di questo tessuto invadente hanno prolungamenti protoplasmatici brevi e così tenui, che si scorgono bene soltanto con forte ingrandimento: la loro tenuità è tale e sono così piccoli gl'interstizi fra cellula e cellula che non si può parlare qui d'uno stroma fibrillare come negli altri casi; nè le cellule endoteliali raggiungono mai le proporzioni e l'aspetto di quelle che negli altri casi assomigliano lontanamente a cellule nervose.

Caso XIII — Cod.... Palmira. Tumore naso-faringeo, conservato nel Museo della Clinica senz'altra indicazione.

Il tumore è grande quanto una grossa castagna ed ha per appendice un'altra considerevole produzione poliposa che sorge presso al peduncolo del tumore più grande. Questo presenta alla superficie piccolissime sporgenze e insenature. Se ne taglia per l'esame uno spicchio profondamente fino al centro.

Nei tagli colorati con ematossilina ed eosina si osserva trattarsi di un tumore rivestito da epitelio malpighiano e da epitelio cilindrico vibratile; quest'ultimo si trova nelle insenature superficiali corrispondenti a quelle notate ad occhio nudo. Il tessuto immediatamente sottostante agli strati epiteliali è abbastanza ricco di elementi cellulari e di vasi sanguigni e lo stroma è fittamente fibrillare. I vasi tutti hanno ricco endotelio ad elementi grandi e molto lunghi, con nucleo e pro-

toplasma ben colorati. Questi elementi disposti in due o tre file longitudinalmente alle pareti vasali ne fanno apparire spesse le pareti; alcune delle cellule della fila esterna si staccano dal fascetto e fanno già parte del tessuto interposto, il cui stroma è ricchissimo di fibrille ondulate, che presto si isolano le une dalle altre per costituire un vago e fitto intreccio, nel quale si osservano diradate le cellule fusiformi o piramidali a più prolungamenti continuantisi con le fibrille, e rare cellule rotonde migrate, indipendenti.

I capillari a piccolo ingrandimento, fanno ricordare quelli della sostanza cerebrale nei preparati ottenuti per schiacciamento della sostanza grigia fra due vetrini, se non che nel tumore in esame per l'aumentato numero degli endoteli, per la grossezza dei loro nuclei e per l'abbondanza del protoplasma questi capillari appaiono più grossi, a pareti più spesse, a contorni ed angoli più marcati.

A forte ingrandimento, per la tenuità dello stroma fibrillare nel quale decorrono i capillari ed i piccoli vasi, è facile vedere come le singole cellule fusiformi con i sottili prolungamenti protoplasmatici contribuiscono a formare lo stroma fibrillare sin da quando esse stanno allineate lungo la parete vasale, e vien fatto di osservarne talvolta alcuna che se ne discosta ed entra a far parte del tessuto interposto, come elemento cellulare a più prolungamenti fibrillari. Tale distacco delle cellule endoteliali si osserva in modo evidente nelle sezioni trasversali dei piccoli vasi, specialmente quando in essi si produce il fenomeno della migrazione dei leucociti. Questi, insinuandosi fra gl'interstizi degli endoteli in proliferazione, producono anche il distacco e l'allontanamento di alcuni di essi dal bordo che limita la parete vasale (fig. 22^a *cr* della Tav. VII).

In queste sezioni trasversali capita a volte di osservare un altro fatto, che consiste nella formazione di propaggini di endoteli dall'interno all'esterno del lume vasale, mercè la fuoriuscita di cellule che attraversando obliquamente la barriera degli endoteli proliferati protrudono di fuori per continuarsi nello stroma o per costituire gettoni endoteliali e talvolta anche nuovi vasi capillari (fig. 22^a *end* della Tav. VII).

In questo tumore insomma per le tenuità dello stroma e per la evidenza con cui vi si disegnano i contorni dei vasi si ha la dimostrazione della partecipazione degli endoteli proliferati a costituire il tessuto che caratterizza il tumore. Dopo quanto abbiamo esposto, anche questo tumore deve classificarsi fra i *fibro-endoteliomi*.

Caso XIV — N. N. Altro tumore conservato da tempo nel museo sotto la denominazione di “ Tumore della volta naso-faringea „ sen-

z'altra indicazione. Esso è di forma irregolarmente schiacciata e grande quanto una castagna, di consistenza molto dura. Se ne preleva per l'esame un pezzo che dalla superficie va fino al centro.

Il tumore, rivestito da epitelio malpighiano pluristratificato, che non si addentra in papille nel sottostante tessuto, è di struttura marcatamente fibrosa. Immediatamente sotto l'epitelio lo stroma fibroso è più tenue; poi esso si addensa fortemente ed è ricchissimo di elementi cellulari a prolungamenti multipli, in una zona nella quale si aprono grossi vasi a pareti ispessite; e infine, verso il centro del tumore, in uno stroma fortemente fibroso si trova una miriade di piccoli vasi tagliati in tutti i sensi. Nell'insieme la tessitura somiglia a quella del caso V; anche qui l'accrescimento delle pareti vasali è eccentrico rispetto all'apertura, determinandosi spesso quasi tutto da un lato e deformandone i contorni. Nei vasi più grandi si osservano trombi in via di organizzazione. Nei vasi piccoli della zona ove questi spesseggiano la proliferazione endoteliale è così attiva e copiosa, ch'è difficile perfino vedere (poichè, per la considerevole durezza del tumore, non si sono ottenuti tagli molto sottili), quali di essi abbiano pervio il lume, quali altri siano ostruiti.

Attorno a questi vasi è attivissima la migrazione parvicellulare; le cellule rotonde insinuate da prima fra gli endoteli che circondano le pareti vasali si spargono poi nel tessuto fra gli elementi a prolungamenti multipli dello stroma fibrillare e restano da queste indipendenti. Manca il fenomeno dei piccoli infarti emorragici avuti nel caso V.

Anche qui si ha il reperto del caso precedente relativamente ad endoteli che dal centro vasale di proliferazione si prolungano come gemme nel tessuto circostante attraversando lo strato di endoteli concentrici che circondano i vasi. Questo tumore è evidentemente un *fibro-endotelioma*.

*
* *

RIEPILOGO E CONCLUSIONI. — Di questi 14 casi, che riguardano tutti individui giovani dagli 8 ai 25 anni, tranne uno (I), in cui si trattava di un polipo dell'orecchio e un altro (XII), in cui il tumore aveva sede nella lingua, tutti gli altri hanno avuto sede nel naso, e propriamente quattro (II, VI, X e XI) erano piccoli tumori del setto nasale e gli altri otto (III, IV, V, VII, VIII, IX, XIII e XIX) erano tumori voluminosi, con

impianto alla volta naso-faringea, clinicamente diagnosticati come *fibromi naso-faringei*. Di questi ultimi i primi quattro erano sicuramente recidivanti.

Fra le particolarità di struttura più salienti una è quella che riguarda la costituzione e la struttura dello stroma fibrillare. Sotto questo punto di vista i tumori esaminati possono dividersi in due gruppi, mettendo nel primo quelli in cui la produzione delle fibrille connettivali è scarsa e non si ha mai la costituzione di robusti fasci fibrosi (II, VIII, X ed XI) e nel secondo quelli nei quali la produzione delle fibrille è copiosa e la struttura dello stroma è decisamente fibrosa.

I tumori del primo gruppo potrebbero chiamarsi *endoteliomi puri*, avvertendo che nel caso XI si tratta di un neoplasma giovane, che probabilmente invecchiando avrebbe acquistato anch'esso struttura fibrosa.

Ai tumori del secondo gruppo, che sono i più numerosi, deve darsi, pensiamo, la denominazione di *fibro-endoteliomi*, ad eccezione del caso IX, al quale va riservata la denominazione di *mixo-endotelioma*. Essi poi possono dividersi in due classi, assegnando alla prima quelli nei quali lo stroma fibrillare è in continuo aumento ed acquista il predominio sulla produzione endoteliale (I, III, IV, V, VII, IX, XIII e XIV) e alla seconda quelli nei quali invece la neoformazione delle cellule endoteliali ha il sopravvento e lo stroma fibrillare si riduce a segmenti sottili con tendenza a scomparire (VI e XII).

Se nei tumori del primo gruppo la produzione delle fibrille è scarsa e non giunge mai a dare il caratteristico aspetto del *caput Medusae*, tuttavia essa non manca; di guisa che anche in questi tumori si ha la costituzione di uno stroma delicato, reticolare, somigliante a volte a quello di un *mixoma*. Le fibrille connettive in questi casi sono diretta promanazione delle cellule endoteliali che danno carattere al tumore, e la loro produzione è quindi in rapporto con la quantità e con la forma di tali cellule, alcune delle quali, quelle fusiformi intensamente colorate, che si distaccano dalle pareti vasali, hanno due soli prolungamenti protoplasmatici,

mentre altre, piriformi o piramidali, nel tessuto interposto ai vasi, hanno prolungamenti multipli, che diretti in tutti i sensi acquistano l'aspetto d'una esile rete a maglie più o meno strette, secondo il numero delle cellule.

Alquanto diversa è la produzione delle fibrille connettive nei tumori del secondo gruppo. Come chiaramente è dimostrato dall'indagine istologica nel caso III e nel VII, queste fibrille sono una produzione vasale, sia che esse pro- manino dal contorno di cellule endoteliali a protoplasma esuberante (caso III e simili), sia che derivino direttamente da quella che abbiamo chiamata *sostanza eosinofila circumvasale* (caso VII e simili), o dai *fascetti autonomi*, omogenei nel mezzo e risolvendosi in fibrille ai loro estremi. Questa sostanza eosinofila, da prima quasi amorfa, che poi subito si risolve in un grandissimo numero di fibrille, in alcuni casi, specie nel VII, è così abbondante rispetto alla quantità dei nuclei endoteliali sporgenti nel lume vasale, da sembrare piuttosto una diretta produzione vasale, anzichè protoplasma cellulare, e la presenza, nel tessuto, dei *fascetti autonomi* senza nuclei cellulari e pure risolvendosi in fibrille confermerebbe il concetto, che si tratti realmente di un protoplasma reso libero nella ipernutrizione delle cellule endoteliali giovani, dotate di debole coesione. Non sapremmo altrimenti darci ragione nè della presenza di questa sostanza, nè della grandissima e continua produzione dei fasci di fibre ondulate che, provenienti dai vasi (Tav. VI, fig. 17^a), vanno a raccogliersi e ad addensarsi negli spazi interposti.

Altra notevole particolarità di struttura di questi tumori è la presenza di *cellule migrate* dai vasi sanguigni. A prescindere dai casi V e XII, nei quali l'attivissima diapedesi è favorita dal progressivo restringimento dei vasi in seguito al considerevole aumento degli endoteli, fino alla loro occlusione completa, che nel caso V ha prodotto anche *infarti emorragici*, in quasi tutti i tumori esaminati si trovano cellule migrate uniformemente sparse nel tessuto. Spesso abbiamo sorpreso queste cellule negli interstizi lasciati dai lunghi elementi endoteliali che si staccano dalle pareti vasali (Tav. IV e VII, fig. 11^a e 22^a) la cui diminuita coesione ne fa-

voriva la fuoriuscita; e ci è sembrato logico indurre, che il distacco e l'allontanamento degli endoteli neoformati dalla parete vasale fosse a sua volta favorito dalle cellule migranti (1).

Venendo infine all'elemento più importante, cioè all'elemento cellulare, che dà il carattere a questi tumori, possiamo considerarne la forma, la grandezza, la provenienza e la disposizione nel tessuto neoformato.

La forma varia a seconda che questi elementi appartengono ai vasi sanguigni o al parenchima neoplastico. Quelle che appartengono ai vasi hanno generalmente forma allungata con nucleo vescicolare ovale spesso oblungo; ma s'intende che nei preparati queste cellule tagliate trasversalmente appariscano rotonde, e possono allora mentire un aspetto di cellule epiteliali cilindriche o cubiche. La caratteristica forma allungata con due code di protoplasma è quella dell'elemento ben costituito; dove invece la proliferazione endoteliale è colpita in atto, abbiamo notato che i corpi cellulari a protoplasma esuberante non hanno forma ben definita e che spesso il protoplasma di una cellula trova posto fra gl'interstizi di cellule adiacenti; e si determina allora il fenomeno della formazione delle fibrille, che circondano i corpi cellulari.

In prossimità dei vasi queste cellule conservano ancora la forma fusata spesso allungatissima e sono ricche di cromatina, ma a misura che ce ne scostiamo, esse generalmente

(1) Non potendo attribuire una proprietà migratoria agli endoteli proliferati ed essendo invece provata quella delle cellule migranti, sembra a noi di non aver posta un'ipotesi ardita per darci ragione del distacco suddetto, chè anzi la graduale uniforme diffusione delle fibrille ondulate promananti da *cellule endoteliali a protoplasma esuberante*, dalla *sostanza eosinofila circumvasale* e dai *fascetti autonomi* sembra, nei moltissimi preparati passati diligentemente in esame, anche favorita dalla presenza quasi costante di queste cellule migranti, alcune delle quali poi si trasformano in clasmatociti. I casi ove esse mancano sono specialmente quelli (VI e XII) nei quali la produzione endoteliale ha preso il sopravvento sul connettivo fibrillare e dov quindi il tessuto neoformato ha struttura uniforme per sè stesso, essendo costituito da elementi cellulari di una sola specie.

acquistano parecchi altri prolungamenti ed assumono forme varie, che talvolta le fanno lontanamente somigliare a cellule nervose. Ciò per altro non toglie che in alcuni casi, come nel IV e nel V, lunghissime cellule fusiformi si ritrovino nel parenchima neoplastico in mezzo al groviglio delle fibrille ondulate di cui è ricco lo stroma. Questo reperto nel caso V è stato messo bene in evidenza col metodo di Bielschowsky.

Forma egualmente allungata e nucleo vescicolare oblungo hanno pure gli endoteli proliferati dei linfatici (casi V e XIII) e nel parenchima neoplastico questi elementi sono spesso in tutto simili a quelli di origine vasale; se ne distinguono soltanto nei tumori nei quali il tessuto neoplastico invadente si trova in contrasto col connettivo preesistente, tra gli spazi linfatici del quale s'insinuano gli endoteli proliferati, ma la differenza dipende soltanto dalla grandezza degli elementi cellulari, che in questi ultimi casi sono più piccoli.

Sotto il punto di vista della grandezza notiamo, che si tratta di elementi generalmente grandi, talvolta vistosi, da richiamare subito l'attenzione, come nel caso II; ma fanno eccezione a questa regola i tumori assegnati alla seconda classe del secondo gruppo, cioè quelli nei quali gli elementi cellulari hanno grande predominio sul tessuto fibrillare (casi VI e XII); in questi gli elementi neoformati provenienti dalle pareti vasali sono molto addensati, quasi giustapposti gli uni agli altri, con stroma esilissimo e visibile soltanto con forti ingrandimenti.

Quanto alla provenienza, a noi pare di aver dimostrato in modo evidente nell'analisi dei singoli casi, che (a prescindere da quelli in cui la cospicua neoformazione intra e circumvasale conferisce per sè sola il carattere di endoteloma al tumore) gli elementi del parenchima neoplastico promanano direttamente dagli endoteli dei vasi sanguigni e dei linfatici, coi quali hanno comuni i caratteri. Basta osservare i preparati di quei casi ove l'apparente disforme aumento di spessore delle pareti vasali riunisce più vasi, per vedere che nel tessuto interposto non si trovano altri elementi che quelli provenienti per proliferazione dalle pareti stesse dei vasi e

che tali elementi sono in tutto e per tutto simili a quelli che, nello stesso preparato stanno in mezzo al connettivo comune, in zone discoste dai vasi, ma che debbono similmente promanare da altri vasi non compresi nello stesso taglio.

Per riguardo infine alla disposizione degli elementi endoteliali nel tessuto neoplastico dovremmo similmente distinguere:

a) i casi in cui essi sono a prevalenza intravasali o circumvasali (I, VIII, XI e XIII);

b) quelli in cui sono uniformemente, ma lascamente diffusi nel parenchima (II, IV, VII e IX);

c) quelli in cui gli elementi neoplastici parenchimali sono in mezzo al groviglio delle fibrille ondulate (III, V e XIV);

d) quelli nei quali questi elementi sono fortemente addensati, con predominio sul tessuto fibrillare, sì da costituire zone di tessuto uniforme di cellule di una sola specie (VI);

e) quelli infine, nei quali si osserva spiccato il contrasto fra tessuto endoteliale invadente e connettivo preesistente (VI, X e XII).

Ma tale distinzione non è pratica nemmeno dal punto di vista anatomo-patologico, perchè fatta in base a caratteri comuni alle diverse classi che verrebbero a costituirsi; ond'è che noi crediamo opportuno mantenere, per la serie dei 14 tumori esaminati, la classificazione già posta, distinguendoli in *endoteliomi puri* e in *fibro-endoteliomi*, suddividendo questi ultimi in due classi, a seconda che lo stroma fibrillare è predominante sulle cellule o che il predominio spetti invece all'elemento cellulare.

*
* *

Pur limitando le nostre conclusioni ai risultati dell'esame dei nostri casi, possiamo osservare che dal punto di vista clinico si tratta di tumori benigni, che non danno metastasi, a evoluzione piuttosto lenta, per lo più unici, a superficie mai ulcerata, di consistenza in generale duro-elastica o piuttosto molle. Non spiegano alcuna influenza sulle condizioni generali dell'organismo, se si eccettuino gli effetti

indotti dalla loro sede, ad esempio in quelli delle fosse nasali per la stenosi nasofaringea, per le eventuali emorragie, per la deformità del volto, per la tendenza all'invasione delle parti profonde.

Di scarsa importanza sono gli endoteliomi del setto, che d'ordinario restano di piccole dimensioni; di maggiore importanza quelli abbastanza voluminosi della volta nasofaringea, sia per i solenni disturbi di cui sono cagione, sia per il cospicuo atto operatorio che richiegono, spesso seguito da gravi emorragie, sia infine per la facilità a recidivare (4-5 volte in Monac....), malgrado la completa asportazione e il profondo raschiamento della sede d'impianto.

Essi sono tumori relativamente frequenti; infatti, registrando il materiale clinico di pochi anni, ne abbiamo potuto descrivere 14 casi. Ciò non reca meraviglia qualora si tenga presente lo spoglio della letteratura, il quale dimostra come il linfangioendotelioma colpisca non di rado le province anatomiche di dominio della nostra specialità, come il volto (Volkmann, Zusiensky), il naso (Volkmann, Theodore), il solco naso labiale (Minne), la lingua (Eve, Bart, Bastianelli, Lücke, Santesson), il palato (Looser).... Così pure l'emoangioendotelioma — senza escludere altre sedi — predilige d'insorgere nel naso e nelle regioni prossimiori (Forster, Volkmann, Steudener, Pagenstecher, Lücken, Nadal, Braun, König, Alagna), nell'orecchio o nelle sue vicinanze (Kolaczek, Schmidt, Bevacqua, Castellani, Behrens, Grasser, Wagget).... Nell'ambito delle regioni orale, nasale e delle rispettive mucose è frequente l'endotelioma — secondo Hinsberg due volte più del cancro — sia in forma pura, sia che assuma aspetto di peritelioma o di cilindroma.

Sovente origina dal profondo delle fosse nasali (Hilschber e Wood, Beco, Martuscelli, Acerbi, Tonietti, Uffreduzzi, v. Duyse), dal setto del naso (Heimendiger, Torrini), dalle ossa nasali (Mannel), dai seni annessi (Manasse), specie da quelli mascellari (van Duyse, Marchand, Kirschner, Kolaczek, Alagna, Lasagna, Pollak, Tilley) o etmoidali (Broeckeaert, « endotelioma alveolare », prevalentemente linfatico). Broeckeaert ha illustrato un « linfangio-sarcoma » — come egli lo chiama, o endotelioma intralinfatico — sorto su un polipo

della mucosa nasale, Mannel un emoendotelioma perivascolare, Ropke, Calamida e Citelli, Hilschler hanno veduto endoteliomi, Gomperz un cilindroma delle cavità nasali; Schreiber un emoangioendotelioma intravascolare dell'interno del naso che ricordava i « tumori di Grawitz » da germi di capsule surrenali aberrati nel rene.

Alla volta del palato e al velopendolo si osservano caratteristici tumori che furono descritti come endoteliomi (Gratia, Looser), come periteliomi (Tori), come angiosarcomi con degenerazione ialina (Catterina) o mixomatosa, frequente nei neoplasmi della regione. Nelle pareti e nella volta della faringe sono stati descritti sia tipi puri di endoteliomi (Citelli, Castellani, Biasioli...), sia veri fibroendoteliomi (De Carli); Spangenberg ha raccolto in una recente dissertazione lo studio di questi endoteliomi del cavo naso-faringeo.

*
* *

Le conclusioni generali a cui giungiamo con il nostro lavoro scaturiscono spontanee e logiche dalla analisi minuta dei singoli casi.

Anzitutto, adottando il nome proposto dal Golgi, noi tacitamente ci siamo pronunciati contro coloro che dubitano della reale esistenza dei tumori in discorso e anche li vorrebbero bandire dalla patologia. Ora, dopo il nostro studio, ci lusinghiamo di aver recato un contributo a convalidare la necessità di mantenere il gruppo degli *endoteliomi* nel quadro tassonomico generale dei tumori, necessità derivante dallo studio dello sviluppo degli elementi costitutivi di questi neoplasmi e dimostrata dalla loro provenienza dagli endoteli, sanguigni o linfatici, intra e extravascolari, proliferati.

La loro matrice, il loro decorso, molti dei loro caratteri clinici — fatta eccezione degli endoteliomi delle grandi cavità sierose, che abbiamo veduto meritare un posto a parte — inducono a classificare queste neoplasie fra i tumori benigni di natura connettivale: e a seconda del predominio degli elementi cellulari propri o della abbondanza della produzione di fibre e fibrille connettivali si hanno dei tipi generali, donde la possibilità di ordinarli tenendo conto di caratteri comuni a gruppi determinati.

SPIEGAZIONE DELLE TAVOLE

TAV. I. — Fig. 1^a — *Caso I* — Vasellini sanguigni con endoteli proliferati e con molte cellule periteliali a giri concentrici. In *a* un vasellino a « forame di grattugia ». — Koritska oc. 3, obb. 7^a.

Fig. 2^a — *Caso I* — Vaso sanguigno tagliato obliquamente, con una gemma di endoteli proliferati nel lume. In *b* cellule dell'intima con lunghe code di protoplasma. — Koritska, oc. 3, obb. 8^a.

Fig. 3^a — *Caso VII*. — Capillare (*c*) tagliato obliquamente con sostanza eosinofila a nastro (*se*) risolvendosi in fibrille; in *f* *a*, fascetti autonomi che poi s'individualizzano in fibrille ondulate. Ingrandim. c. s.

Fig. 4^a — *Caso XII*. — Papilla malpighiana invasa dalle cellule endoteliali del parenchima neoplastico (*e*). Ingrandim. c. s.

TAV. II. — Fig. 5^a — *Caso V* — Fibro-endotelioma. Aperture di vasi con apparenza di pareti ispessite in modo disforme per proliferazione endoteliale e periteliale. In *c* *r* molte cellule rotonde fuoriuscite per diapedesi. — Koritska, oc. 3, obb. 5.

Fig. 6^a — *Caso V*. — Partecipazione degli endoteli dei linfatici alla proliferazione endoteliale dei vasi sanguigni. Ingrandim. c. s.

TAV. III. — Fig. 7^a — *Caso III*. — Fibro-endotelioma ricco di vasi sanguigni dilatati, pieni di sangue e con endoteli proliferati. In *a* *l*, alone chiaro fra le pareti vasali e il tessuto fibroso interposto. In *f* *o*, ricchi fasci di fibrille ondulate — Koritska, oc. 3, obb. 4.

Fig. 8^a — *Caso X*. — Aperture di vasi con gemme di endoteli proliferati, che in parte ne occludono il lume. — Koritska, oc. 3, obb. 8^a.

TAV. IV. — Fig. 9^a — *Caso I*. — Aperture di vasi con endoteli proliferati. Nei contorni del vaso superiormente situato sono masse protoplasmatiche (*sostanza eosinofila circumvasale*) che risolvonsi in fibrille ondulate con aspetto di *caput Medusae*. — Colorazione con ematossilina ed eosina. — Koritska, oc. 3, obb. 8^a (rimpiccolita).

Fig. 10^a — *Caso I*. — Due aperture di piccoli vasi (*v*, *v'*) deformate dalla proliferazione endoteliale. Questi vasi sono circondati da una vistosa chioma di fibrille ondulate (*caput Medusae*) fra le quali sono rarissimi nuclei cellulari — Colorazione con ematossilina ed eosina — Koritska, oc. 3, obb. 8^a (rimpiccolita).

Fig. 11^a — *Caso II*. — Tratto di un vasellino sulle cui pareti sono cellule endoteliali proliferate. In *e*, *e'*, lunghissime cellule fusate intensamente colorate, che si staccano dalle pareti vasali.

In *l, l'*, leucociti fuoriusciti dal vasellino per diapedesi, i quali favoriscono il distacco delle suddette cellule. In *f, f', f''*, cellule endoteliali del parenchima neoplastico, con prolungamenti multipli i quali si continuano con le fibrille dello stroma. — Colorazione con ematossilina ed eosina. — Koritska, oc. 3, obb. 8* (rimpiccolita).

Fig. 12^a — *Caso X.* — Riproduzione a colori del capillare microfotografato nella fig. 3^a (Tav. I) per mostrare la sostanza eosinofila a nastrino, la quale ne' suoi contorni va risolvendosi in fibrille ondulate. — Colorazione con ematossilina ed eosina. — Koritska, oc. 3, obb. 7*.

Fig. 13^a — *Caso II* — Capillare ad *U* con cellule endoteliali proliferate, a nucleo vescicolare grande e con due code di protoplasma. In *e, e'* lunghissime cellule intensamente colorate, che si staccano dalla parete vasale; i loro prolungamenti si mettono in diretto rapporto con le fibrille dello stroma. Fra le due branche dell'*U* sono cellule migrate che si trasformano in *clasmatociti*. — Colorazione con ematossilina ed eosina. — Koritska, oc. 3, obb. 8* (rimpiccolita).

TAV. V. — Fig. 14^a — *Caso II.* — Vasellino tagliato quasi longitudinalmente (*v*), sulle cui pareti si osservano cellule endoteliali proliferate, di cui quelle più esterne fanno parte del parenchima neoplastico. In questo parenchima, due specie di elementi cellulari: *cn, cn', cn'', cn'''*, vistose cellule a prolungamenti multipli, con lontana rassomiglianza a cellule nervose; *cr, cr'*, cellule rotonde migrate. — Colorazione con ematossilina ed eosina. — Koritska, oc. 3, obb. 7*.

Fig. 15^a — *Caso IV.* — Superiormente, l'apertura di un vasellino a lume molto ristretto dalla proliferazione endoteliale, circondato da cellule rotonde fuoriuscite e migranti nello stroma. Inferiormente, il parenchima neoplastico con lunghissime cellule aghiformi (*cag, cag'*) che fanno da scheletro a fascetti di fibrille ondulate disposti quasi parallelamente. — Colorazione con ematossilina ed eosina. — Koritska, oc. 3, obb. 7^a.

TAV. VI. — Fig. 16^a — *Caso III.* — Aperture di piccoli vasi con endoteli proliferati (distaccati nella preparazione) circondate da una vistosa proliferazione di cellule periteliali ed, esteriormente a queste, da un vortice di fibrille ondulate che si continuano nello stroma del tessuto neoplastico. — Colorazione col metodo *van Gieson*. — Koritska, oc. 3, obb. 8* (rimpiccolita).

Fig. 17^a — *Caso III.* — Aperture di vasi sanguigni dalle cui pareti promanano, come raggi ondulati, una miriade di fibrille, che attraversando lo spazio chiaro (*al, al'*) più ampio che nella fig. 7^a (Tav. III), si gittano nel groviglio delle fibrille ondulate (*fo, fo'*) della sostanza interposta ai vasi. — Colorazione col metodo *van Gieson*. — Koritska, oc. 3, obb. 8* (rimpiccolita).

Fig. 18^a — *Caso III.* — Porzione del bordo prominente di una parete vasale con ricca proliferazione endoteliale (*end*) e peritelliale. Fra le cellule peritelliali sono fibrille la cui tinta fuxinica diventa più intensa a misura che si allontanano dalla parete vasale. — Colorazione col metodo *van Gieson*. — Koritska, oc. 3, obb. 8* (molto rimpiccolita).

Fig. 19^a — *Caso III.* — Sezione obliqua di un vasellino (endoteli distaccati nel lume del vaso) sul cui bordo sono grandi cellule a protoplasma esuberante (*c p e*) una delle quali (*m*) è colpita in mitosi (diaster). — Colorazione col metodo *van Gieson*. — Koritska, oc. 3, obb. 1/15 imm. omog. (molto rimpiccolita).

Fig. 20^a — *Caso VI.* — Endotelioma con elementi endoteliali fortemente predominanti sullo stroma fibrillare (*fo, fo'*) ridotto a sottili sepimenti con tendenza a scomparire. — Colorazione col metodo *van Gieson*. — Koritska, oc. 3, obb. 7* (rimpiccolita).

TAV. VII. — Fig. 21^a — *Caso V.* — Cellule endoteliali (*ced, ced'*) permananti dalle pareti di vasi (*a. a'*) con endoteli riccamente proliferati. In *cr, cr'*, cellule rotonde migrate. — Colorazione con ematossilina ed eosina. — Koritska, oc. 3, obb. 7*.

Fig. 22^a — *Caso XIII.* — Sezione di un piccolo vaso con endoteli riccamente proliferati. Alcune cellule fusiformi coi loro sottili prolungamenti protoplasmatici contribuiscono a formare lo stroma fibrillare del parenchima neoplastico; in *cr*, cellule rotonde migrate che favoriscono il distacco delle suddette cellule dalla parete vasale. In *end, end'* due propaggini di cellule endoteliali dall'interno all'esterno della parete vasale che attraversano obliquamente la barriera delle cellule endoteliali proliferate. — Colorazione con ematossilina ed eosina. — Koritska, oc. 3, obb. 8*.

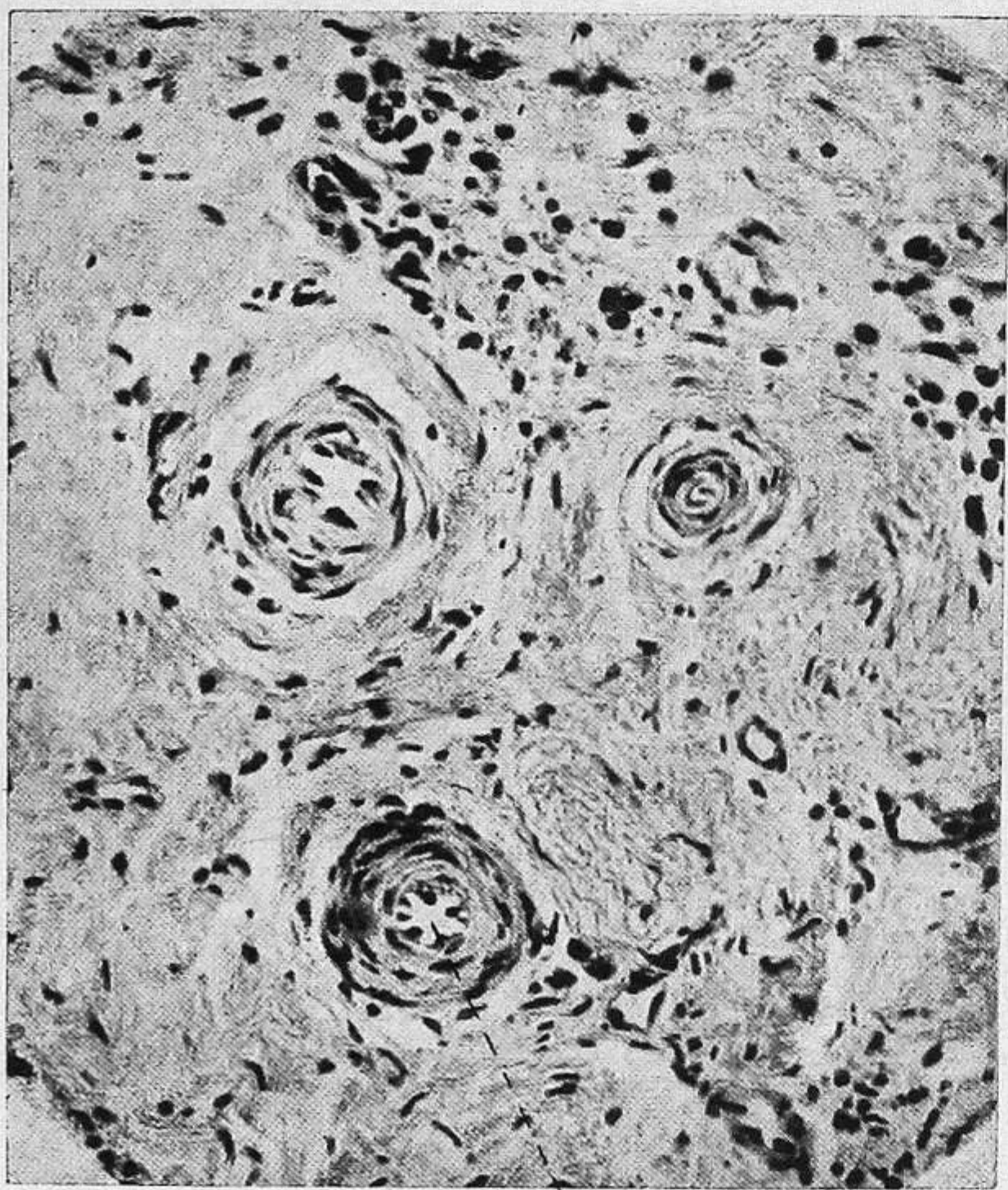


Fig. 1^a

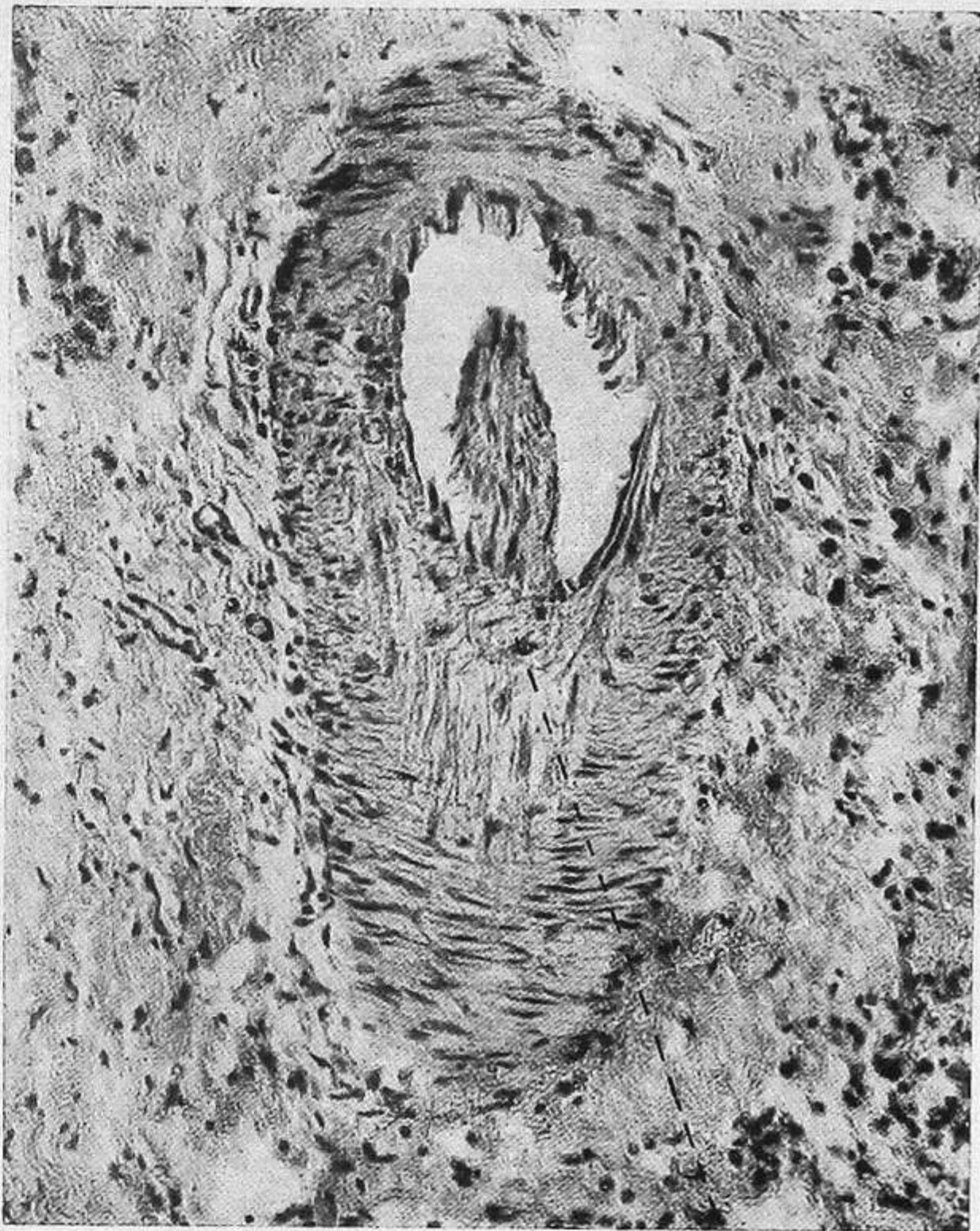


Fig. 2^a b



Fig. 3^a

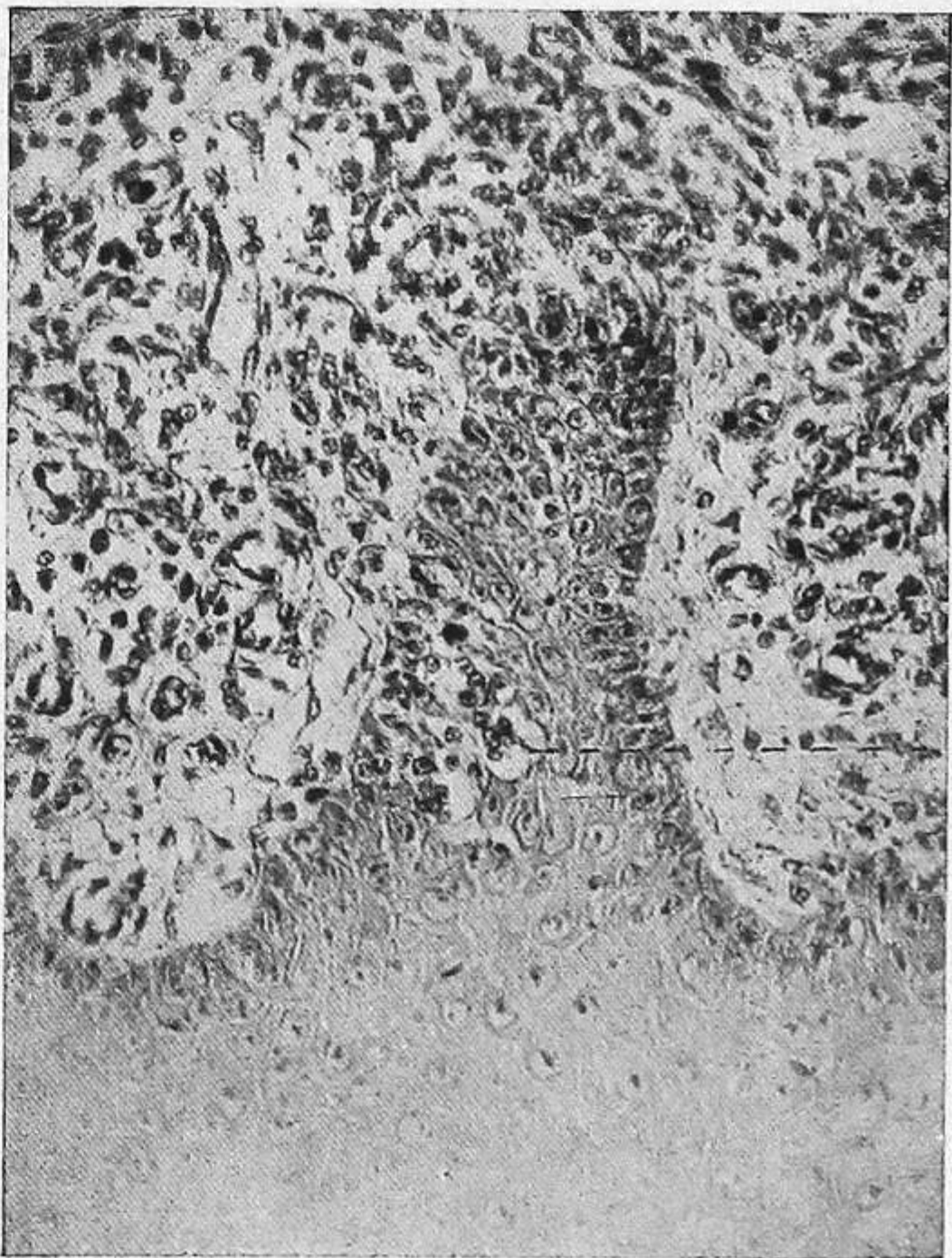


Fig. 4

P. GRADI FOTOG.



Fig. 5^a



Fig. 6^a

P. GRADI FOTOG.

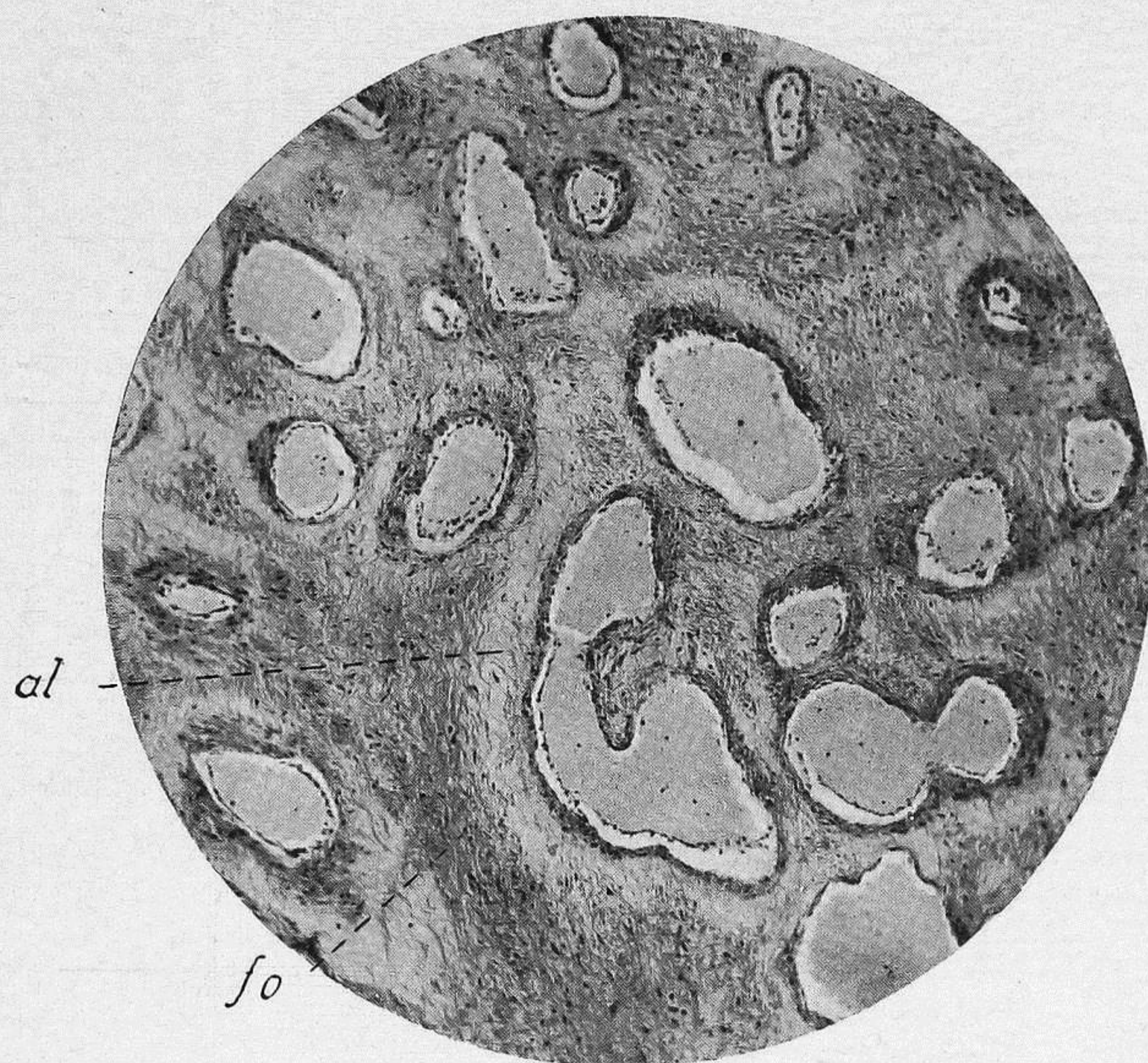


Fig. 7.^a



Fig. 8.^a

P. GRADI FOTOG.

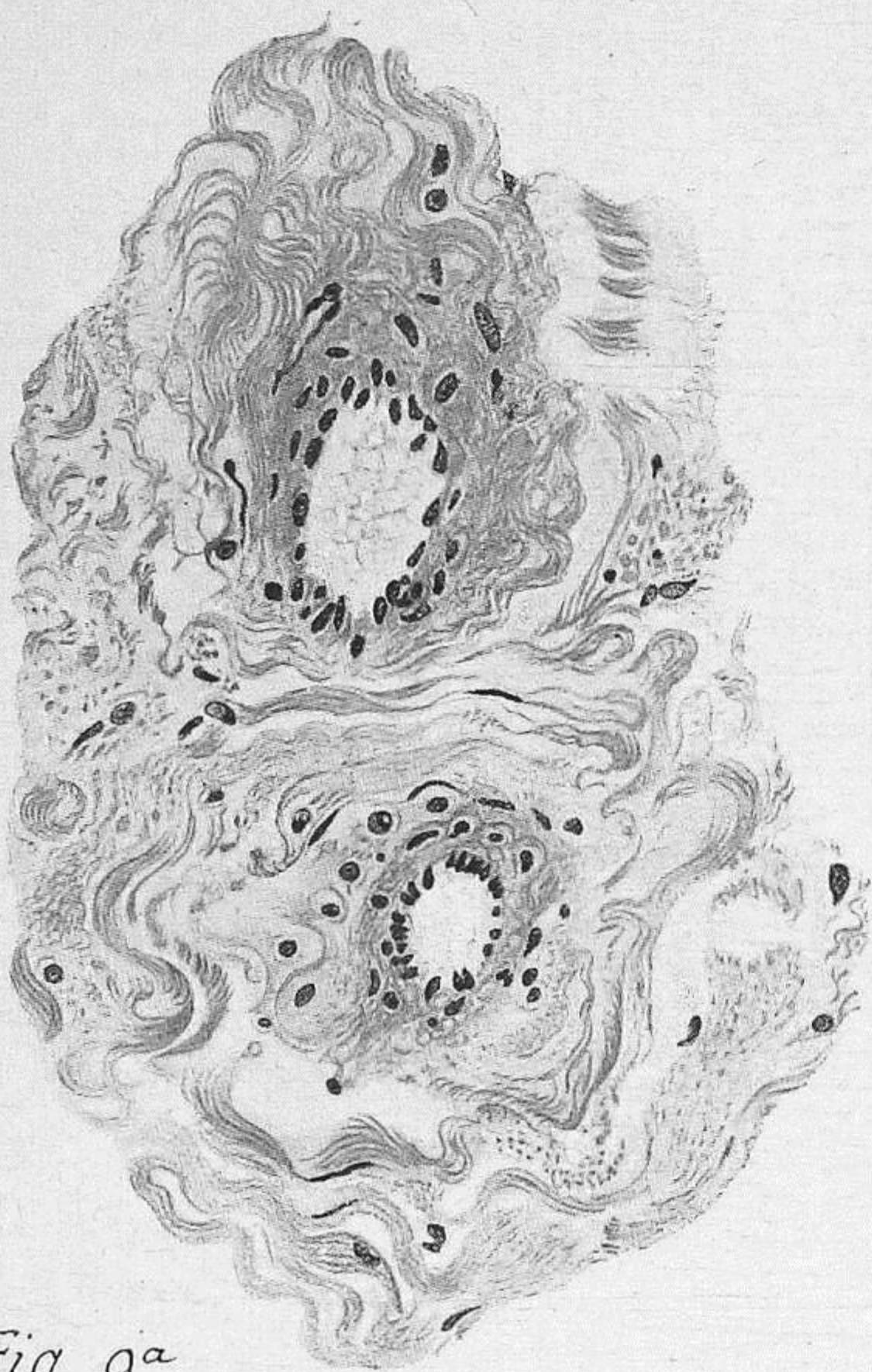


Fig 9^a

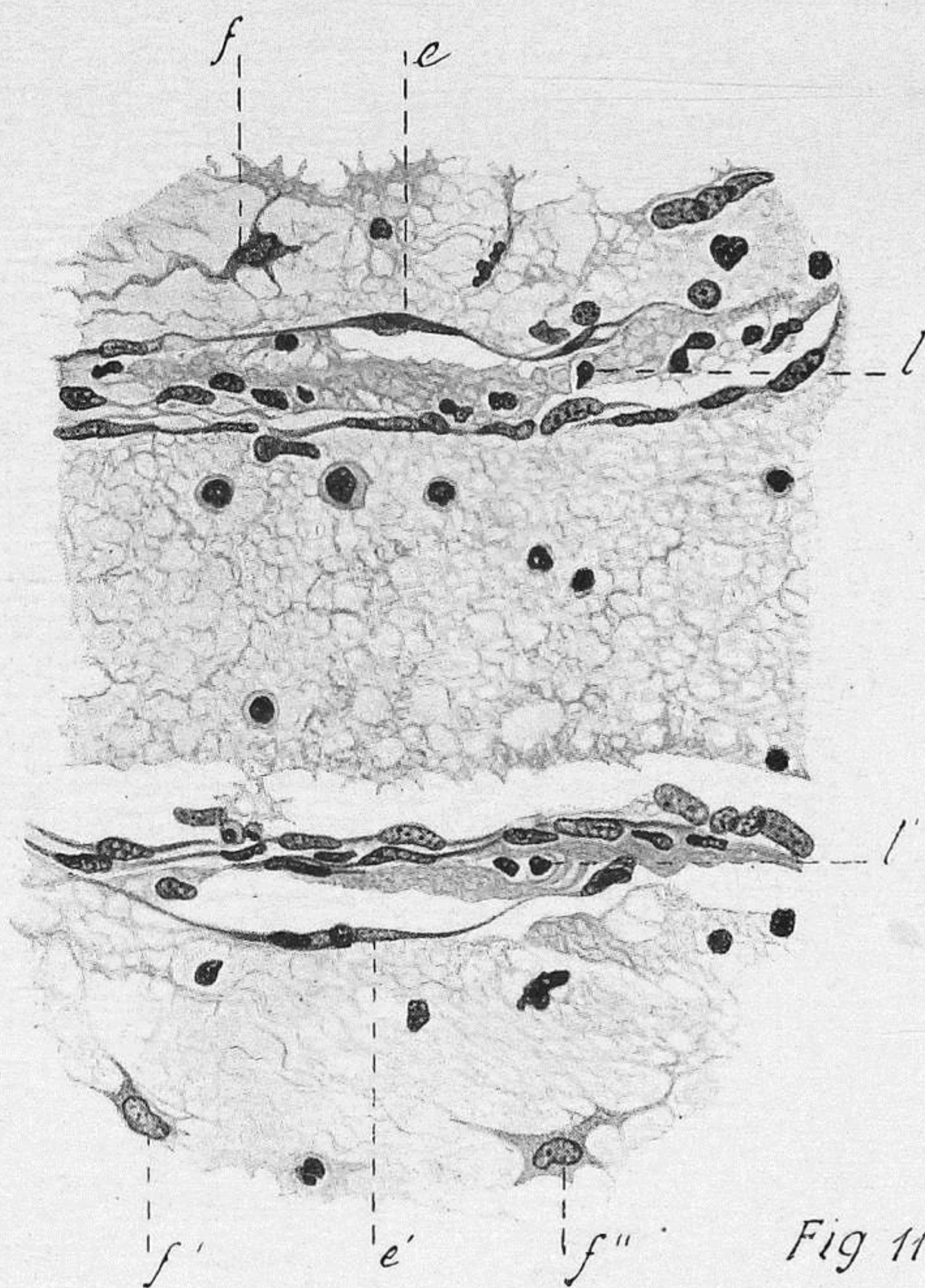


Fig 11^a

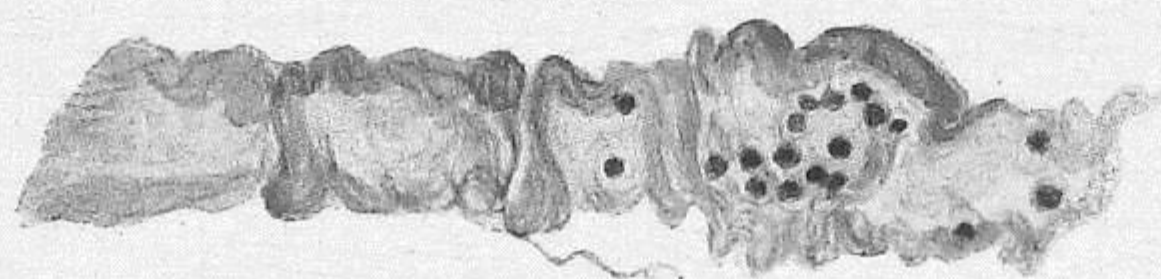


Fig 12^a



Fig 10^a

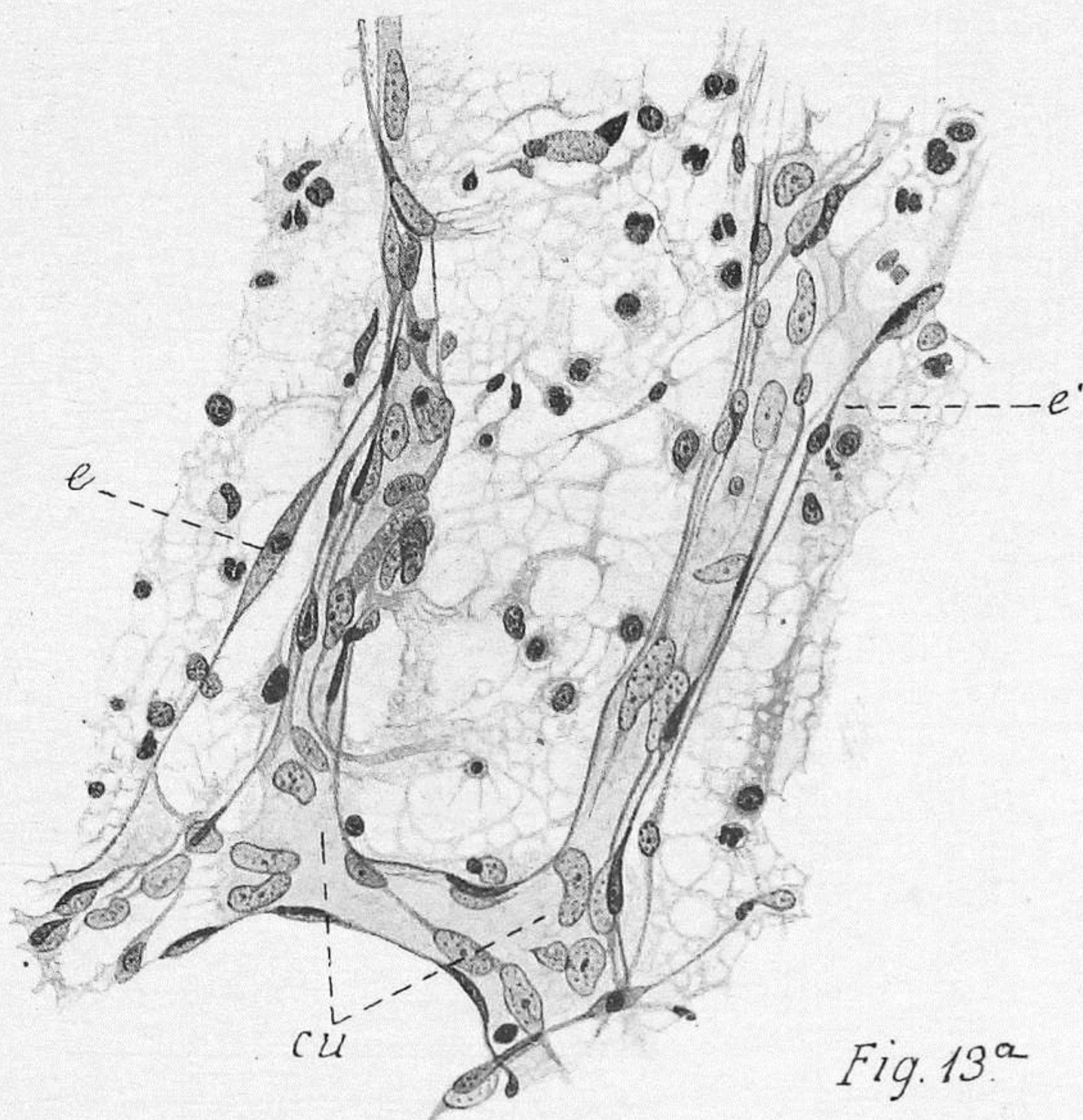


Fig. 13^a

BARDSKI DIS.



Fig. 14.^a

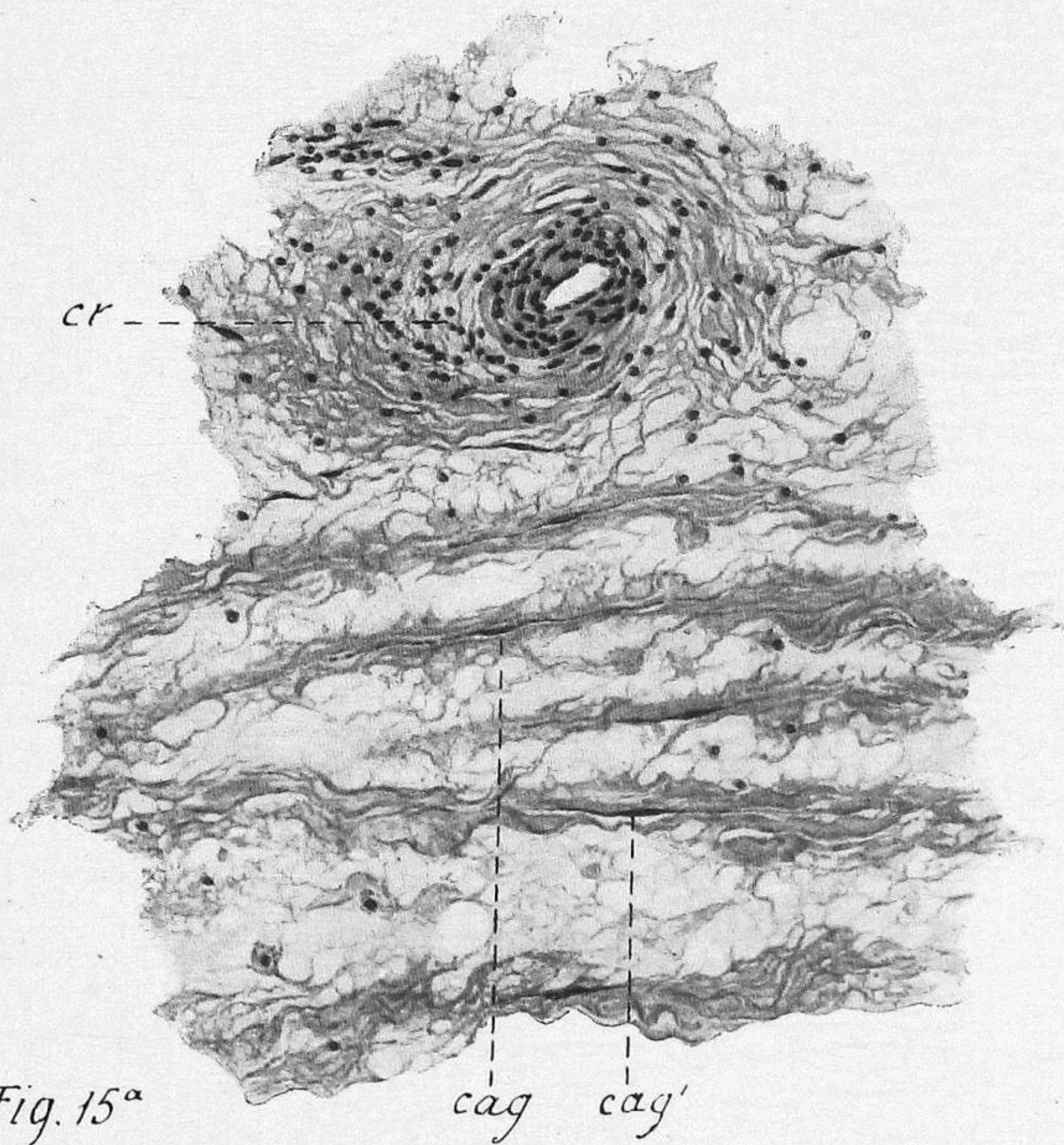


Fig. 15.^a

BERARDO DIS.

Fig. 16.^a

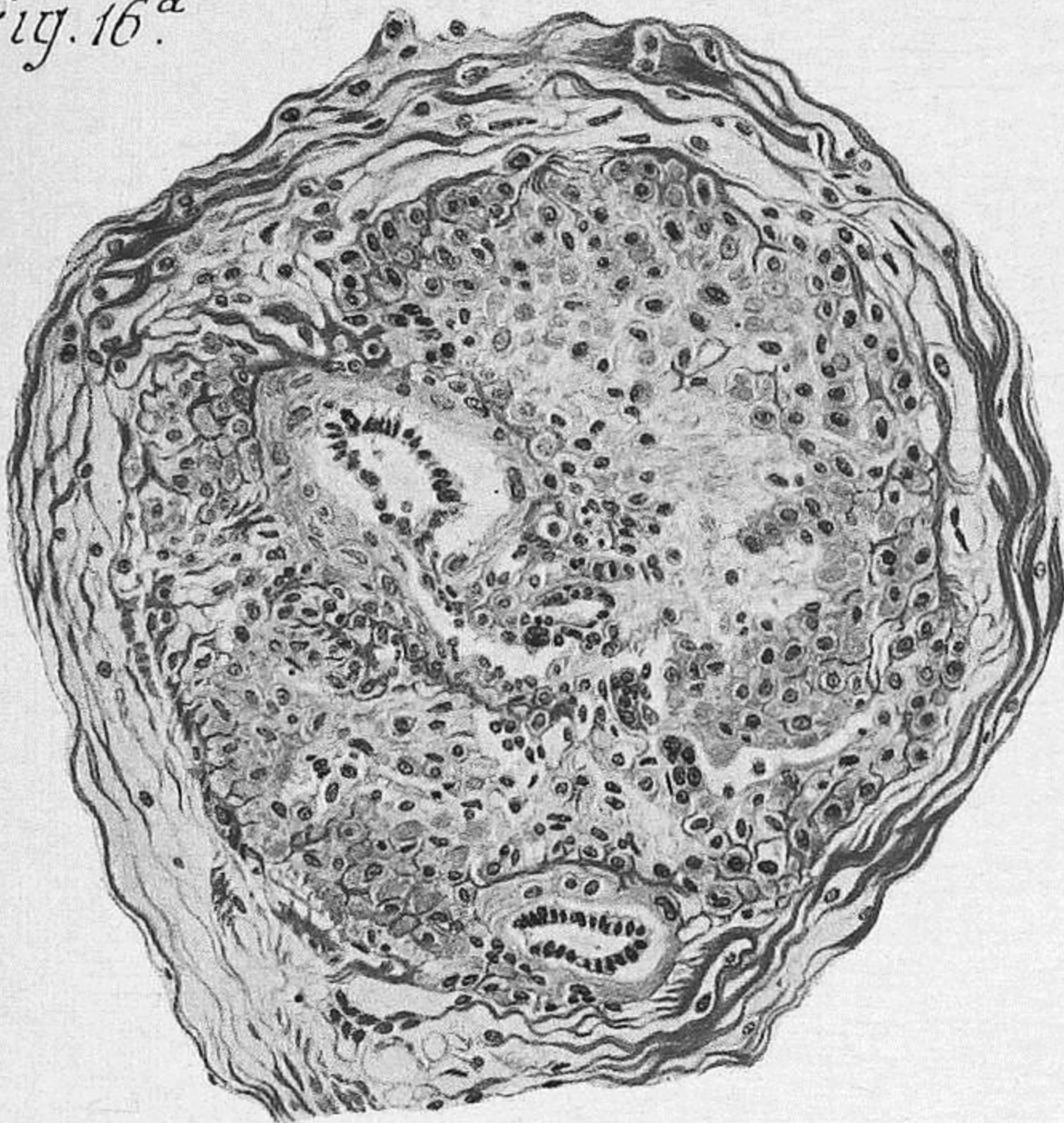


Fig. 17.^a

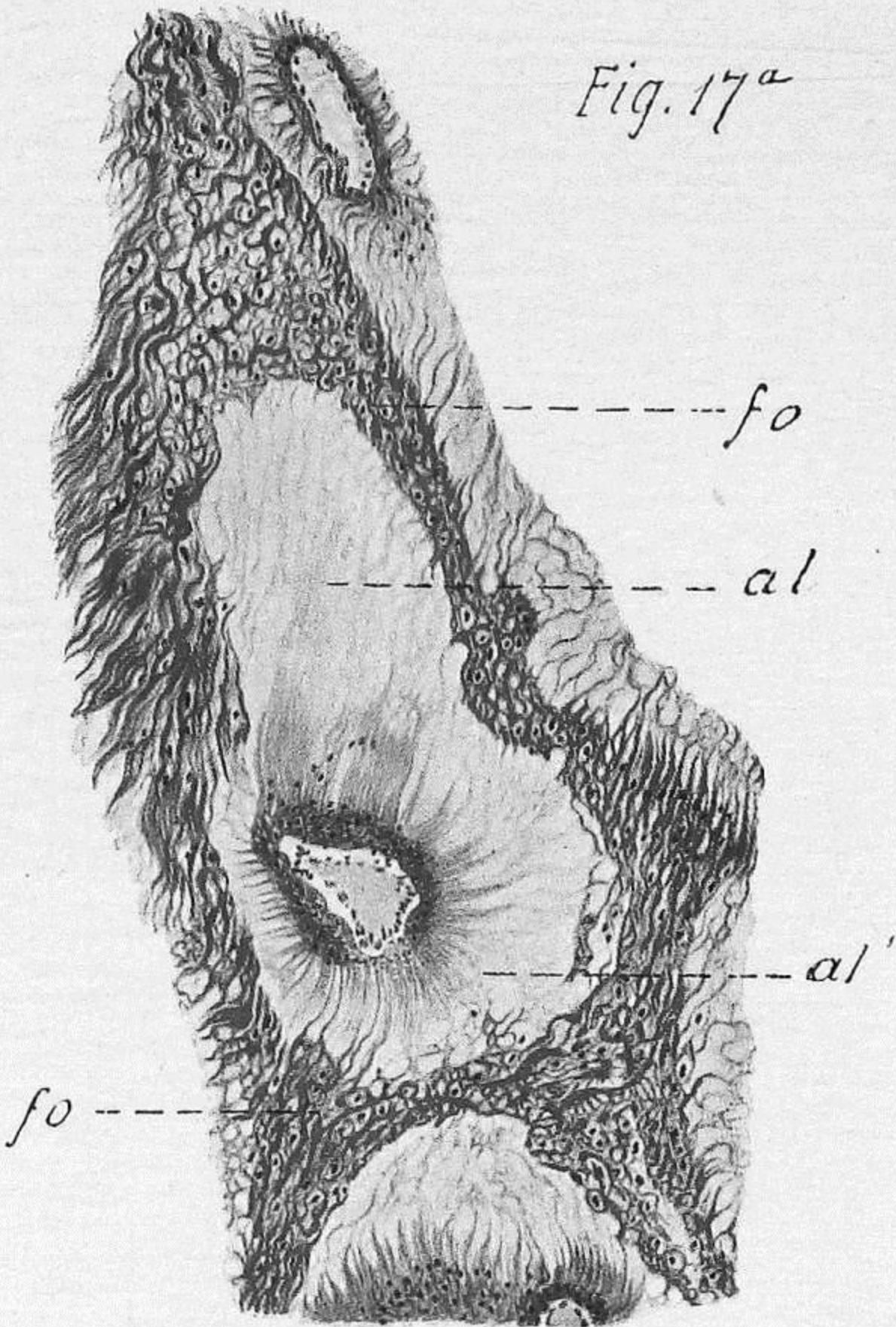
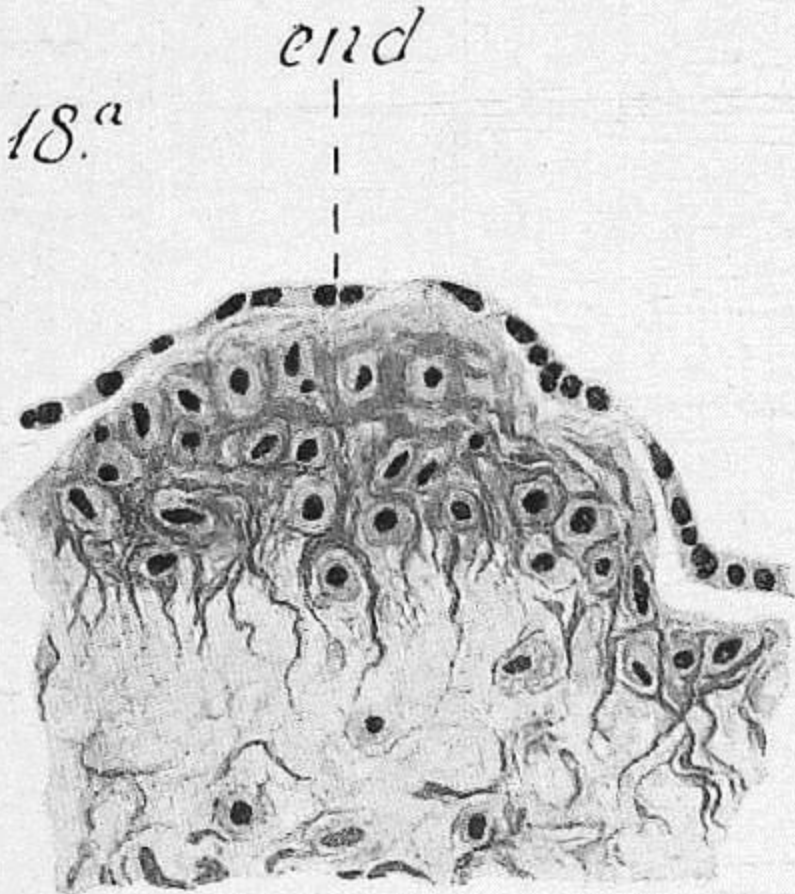


Fig. 18.^a



m

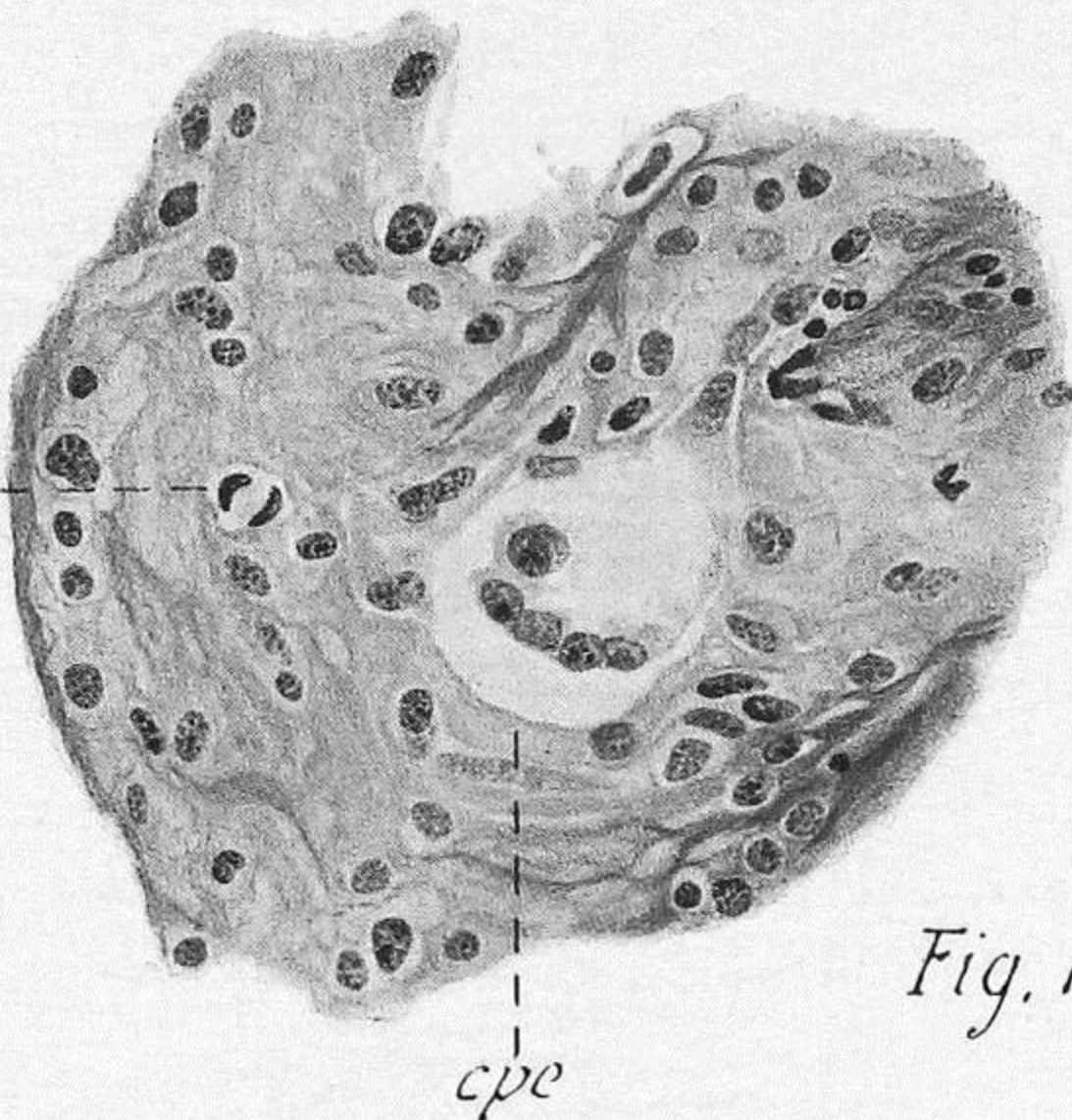


Fig. 19.^a

v

v'

v''

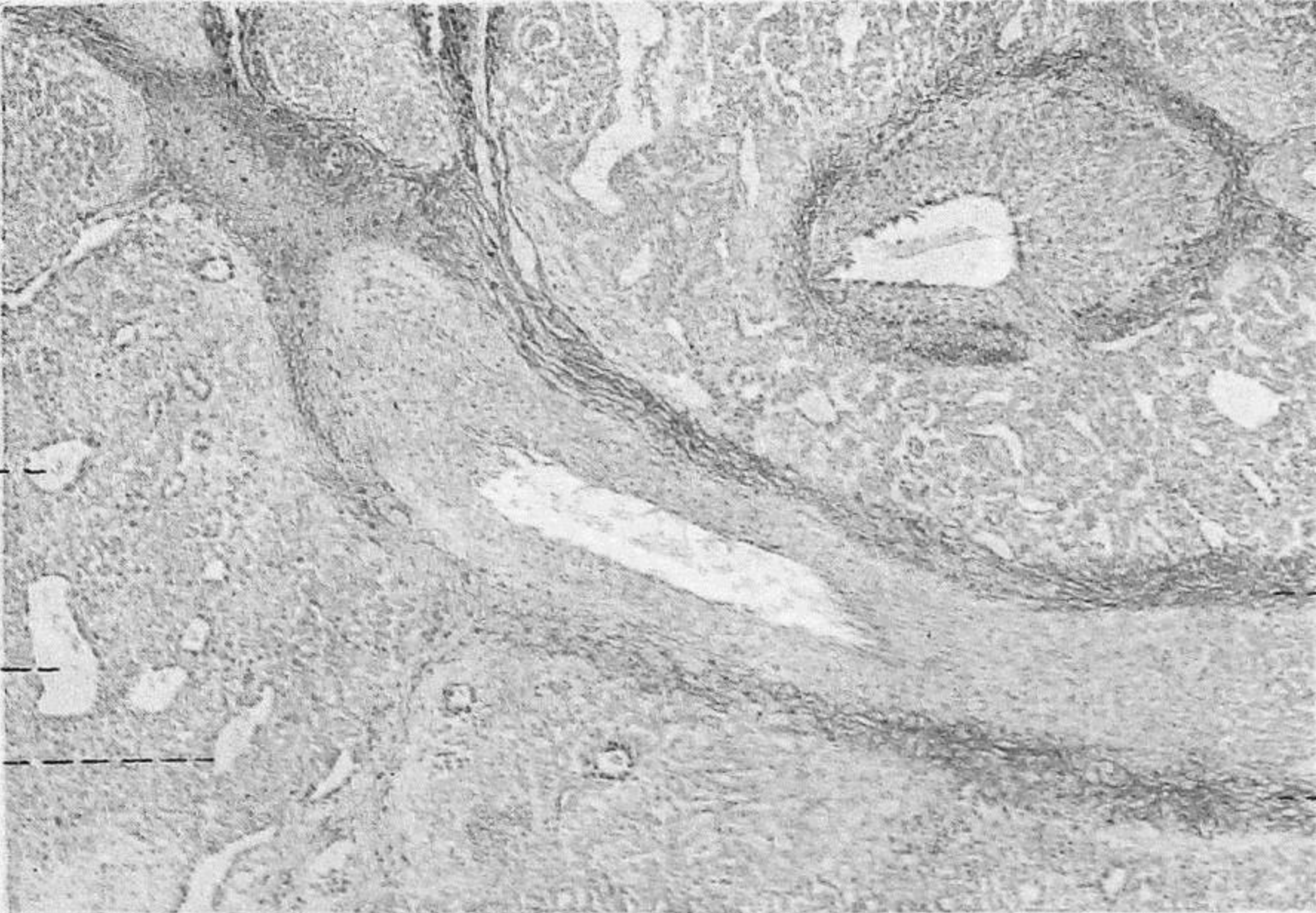


Fig. 20.^a

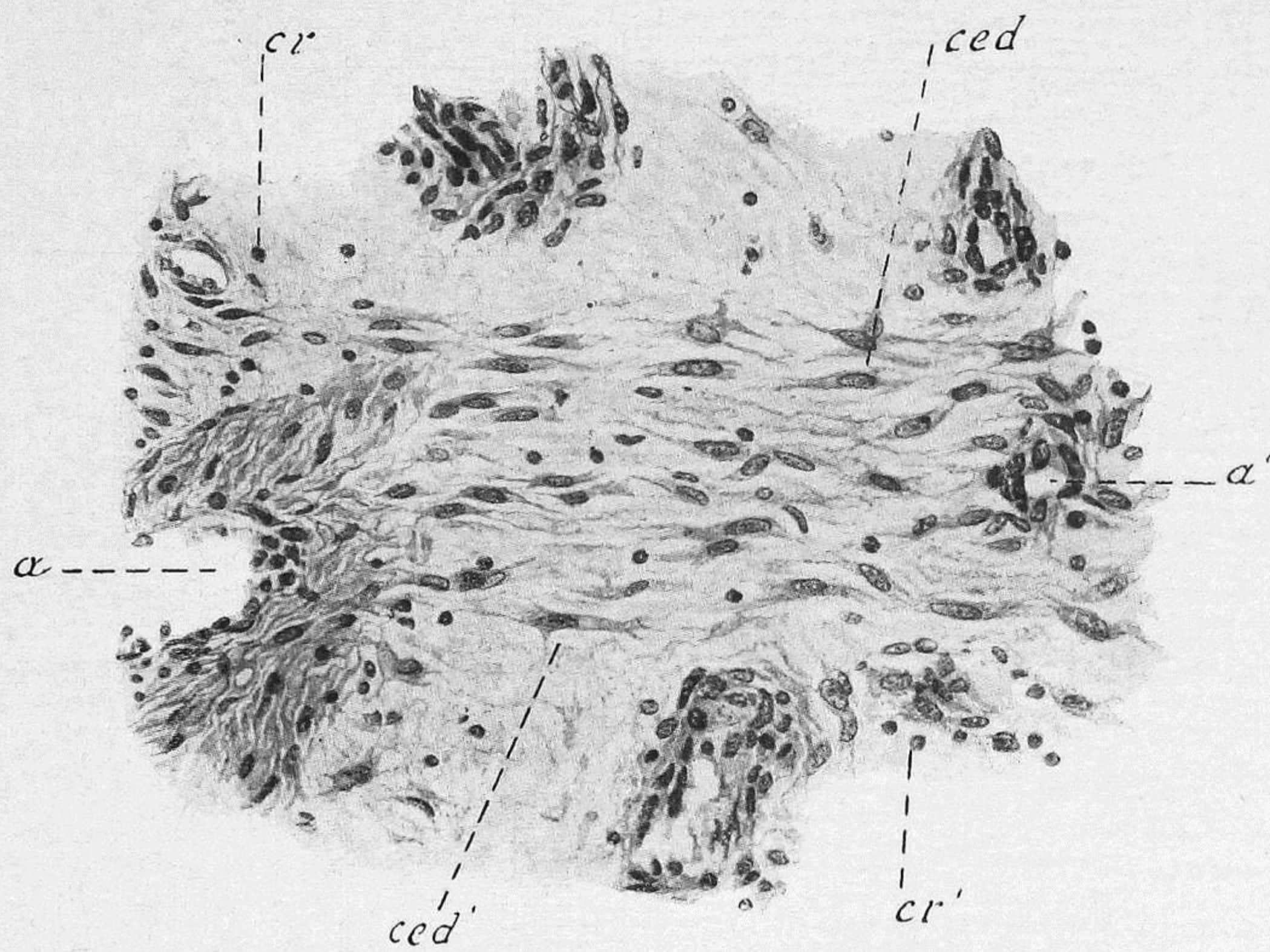


Fig. 21^a

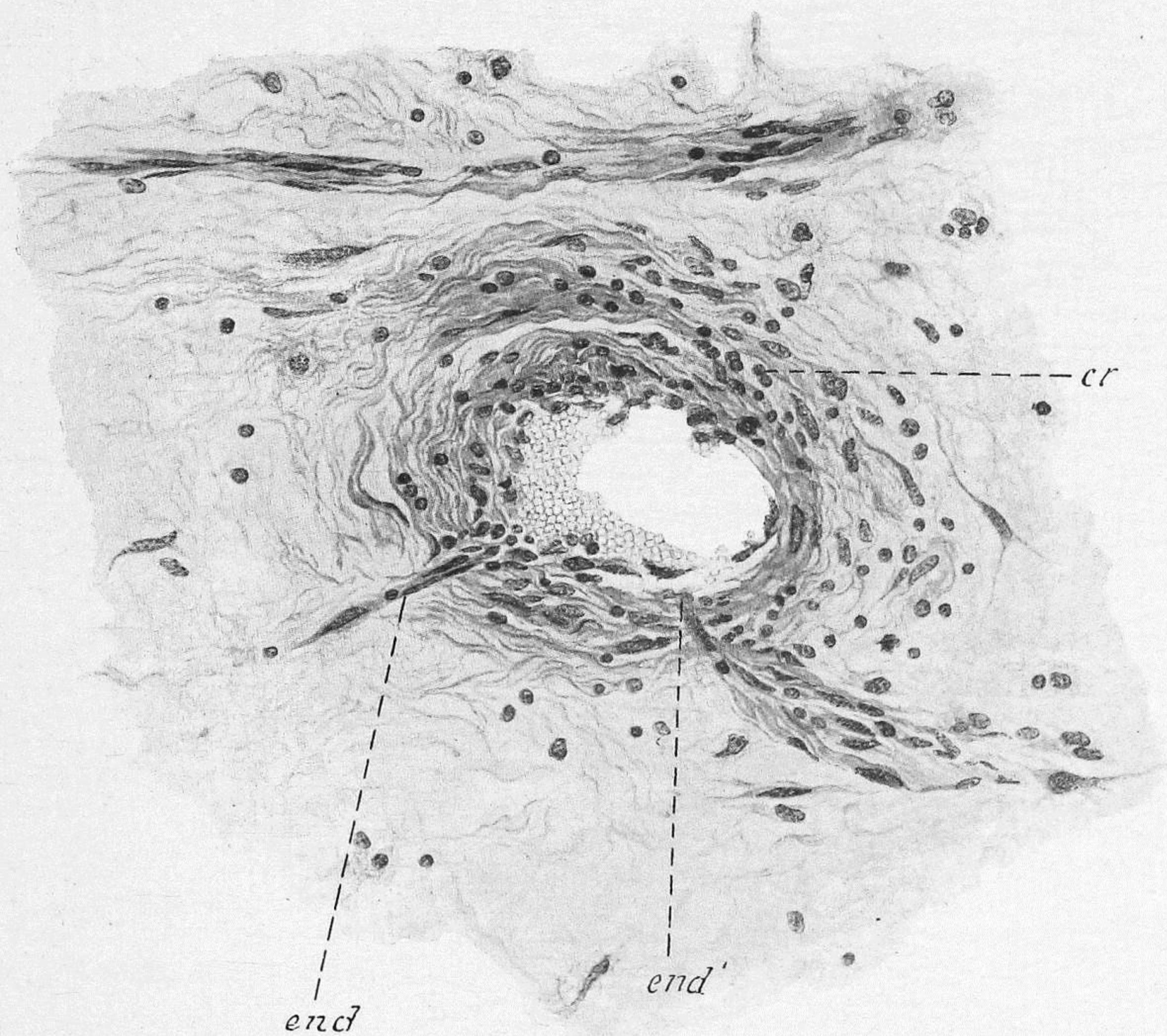


Fig. 22^a

BERARDO DIS.

BIBLIOGRAFIA

Premettiamo alcuni lavori generali sull'endotelio, la sua morfologia normale e patologica:

- ACHARD et AYNAUD - Recherches sur l'impregnation histologique de l'endothélium (*Arch. de méd. exp. et d'anat. path.*, 1907, 437).
- ARNOLD - Ueber die Kittsubstanz der Endothelien (*Arch. f. path. Anat.*, 1876, 77).
- COUSIN - Notes biologiques sur l'endothélium vasculaire (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1898, 454).
- DEKHUYZEN - Eine Bemerkung über das Endothel (*Centr. für der med. Wissen.*, 1890, 100).
- DIEULAFÉ - Les cellules endothéliales (*Arch. méd. de Toulouse*, 1907, 86).
- GULDBERG - Om de såkaldte endotelier og deres betydning (*Nord. med. Ark.*, Stockholm, 1892).
- JOURDAN - De la valeur du mot endothélium en anatomie (*C. R. Soc. de Biol.*, 1892, 27).
- KOLOSSOW - Ueber die Struktur des Endothels der Pleuroperitonealhöhle, der Blut und Lymphgefäße (*Biol. Centr.*, 1892, 87).
- IDEM - Ueber die Struktur des Pleuroperitoneal und Gefäßepithels (*Arch. f. mikr. Anat.*, 1893, 318).
- KUNDRAT - Ueber die krankhaften veränderungen der Endothelien (*Med. Jahrb.*, 1871, 226).
- MUSCATELLO - La signification physiologique de la forme des endothéliums (*Anat. Anz.*, 1894, 173).
- PALADINO - Sur l'endothélium vibratile chez les mammifères et sur quelques faits physiolog. relatifs aux formations endothéliales (*Arch. ital. de Biol.*, 1883, 43).
- PURVES - Endothélium et émigration (*Arch. néerl. de sc. exactes*, 1874, 374).
- RANVIER - De l'endothélium du péritoine (*C. R. Acad. des Sc.*, 1891).
- SOULIÉ - Sur les variations physiologiques que subissent dans leur forme et dans leurs dimensions les cellules endot. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1897, 145).
- SHAKESPEARE - Who first observed desquamation of vascular endothelium (*Med. News.*, 1882, 137).

Fra i lavori d'indole generale sugli endotelioni si vegano:

- BARBACCI - I tumori, Milano, 168.
- BAQUÉ - Les tumeurs perithéliaux, Th. de Bordeaux, 1912.
- BAVIERA - Sulla genesi degli E. (*Boll. Soc. Lancisiana degli Ospedali di Roma*, 1907, f. 4, 22).
- BECKTON - A note on the formation of certain types of endothelioma (*Arch. Middlesex Hosp.*, 1910, 195).
- BORMANN - Ein Blutgefässendotheliom, mit besonderer Berücksichtigung seines Wachstums (*Virchow's Arch.*, CLI, 1898, suppl., 151).

- IDEM - Zum Wachsthum und zur Nomenclatur der Blutgefässgeschwülste (ib., CLVII, 1899, 297).
- BOSTROEM - Das Endothelcarcinom (*In. Diss.*, Erlangen, 1876).
- BRUNHAMMER - Du prétendu endothéliome (*Th. de Lyon*, 1909).
- BURKHARDT - Sarkom und Endotheliom (*Brun's Beitr. zur klin. Chir.* XXXVI, 1902).
- COENEN - Ueber Endotheliome (*Deut. med. Woch.*, 1905, 1131).
- CORNIL - Endothéliome (*Soc. anat.*, 1889).
- VON EWETSKY - Zur Cilindromfrage (*Virchow's Arch.*, 1877, LXIX, 36).
- EBERTH und SPUDE - Familiäre Endotheliome (*Virch. Arch.*, 1898, CLIII, 60; nei ratti).
- FERRERI - Un po' di critica sui così detti sarcomi endonasali (*Arch. it. di otol.* 1905, XVI).
- FICK - Die endothelialen Psammomen (*Monat. für prakt. Dermatol.*, XLVIII).
- IDEM - Osservaz. sull'istogenesi d. E. delle meningi (*Virchow's Arch.*, 1912, CCVIII).
- IDEM - Zur Kenntniss der sog. Mischgeschwülste der Parotisgegend und zur Endotheliomfrage (ib., 1909, CXCVII, 472).
- IDEM - Ein Endotheliom und ein Carcinom des Magens (*Deut. Zeit. f. chir.*, 1898 XLVIII, 457).
- GLOKNER - Ueber das Vorkommen von ein — und mehrkernigen Riesenzellen und Riesenzellen mit Riesenkernen in endothelialen Geschwülsten (*Ziegler's Beiträge*, XXVI, 1899, 73).
- IDEM - Ueber den sogenannten Endothelkrebs der serösen Häute (*Zeitschr. f. Heilkunde*, XVIII, 1897, 271).
- GOLGI - Sulla struttura e sullo sviluppo degli psammomi (*Il Morgagni*, 1869; *Opera omnia*, III, 1903, 797).
- HAAKE - Beitrag zur Kenntniss der endothelneubildungen, Würzburg, 1893.
- HANSEMAN - Ueber Endotheliome (*Deut. Med. Woch.*, 1896, 53).
- HUME - Endotheliomata (*Univ. Durham Coll. Med. Gaz.*, 1904-5, 85).
- KOLACZEK - Ueber das Angiosarcom (*Deut. Zeit. f. Chirurgie*, IX, 1878).
- LANCEREAUX - Tumeurs endothéliales des lymphatiques et du péritoine (*Atlas d'anat. pathol.*, 1870).
- LAZARUS-BARLOW - The histological diagnosis of endotheliomata (*Arch. Middlesex Hosp.*, 1906, 79; *Glasgow M. J.*, 1907, 265).
- LUBARSCH und OSTERTAG - Ergebnisse der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie des Menschen und der Tiere, Wiesbaden, 1900-1902.
- MARTELLI - Le malattie del sangue e degli organi emopoietici, Torino, 1913.
- MARTINETTI - L'endotelioma. Studi di anat. patol., Pisa, 1882.
- MARTINOTTI - I tumori endoteliali della cute (*Tumori*, II, 1913, 662).
- MARTUSCELLI - Sarcomi nasali (*Arch. ital. di Lar.*, 1897, n. 3).
- MENETRIER - Cancer (in *Nouveau Traité de Méd.* di Gilbert et Thoinot, Paris, 1908, 428-446).
- MESA y GUTIERREZ - Contribucion al estudio de los endoteliomas (*Rev. de anat. pat. y clin.*, Mexico, 1897, 1).
- MULERT - Ein Fall von multiplen Endotheliomen der Kopfhaut, zugleich ein Beitrag zur Endotheliomfrage (*Langenbeck's Arch.* LIV, 1897).
- NEELSON - Untersuchungen über den Endothelkrebs (*Deut. Arch. f. Klin. Med.*, XXXI, 1882).
- PUPOVAC - Ein Beitrag zur Casuistik und Histologie der sog. Endotheliome (*Deut. Zeit. f. Chir.*, 1898, 77).
- RAVENNA - Observations anatomo-pathol. et critiques sur les tumeurs endothéliales (*Arch. de méd. exp. et d'anat. path.*, 1905, 325).
- IDEM - Sul c. d. angiosarcoma (*Atti R. Istit. Veneto di Sc., Lett. ed Arti*, 1905-6).
- IDEM - L'endotelioma della pleura (*ibid.*, 1908).
- IDEM - Indagini sugli endoteliomi (*Lav. dell'Istit. di Anat. patol. d. Univ. di Padova*, 1908).
- IDEM - Alcune considerazioni sui tumori endoteliali (*Pathologica*, 1909).

- IDEM - Contributo allo studio dell'angiosarcoma negli animali domestici (*La Clinica Veterinaria*, 1910).
- SATTLER - Ueber Cylindrom und ihre Stellung in Onkolog. System, Berlin, 1874.
- SZOBOW - Zur Lehre von den endothelialen Neubildungen (*Virchow's Archiv*, 1900, BLXI, 56).
- TANAKA - Ueber die Klinische Diagnose von Endotheliomen und ihre eigenthümliche Metastasenbildung (*Deut. Zeit. f. Chir.*, 1899, LI, 209).
- VOLKMANN - Ueber endotheliale Geschwülste, zugleich ein Beitrag zu den Speicheldrüsen und Gaumentumoren (*Deut. Zeitschr. f. Chir.*, 1895, 149).

Sulla casuistica degli endoteliomi si consultino:

- ABETTI - Due casi di E. primitivo delle ossa (*Policl., sez. chir.*, 1913, 366).
- ACERBI - E. delle fosse nasali in donna affetta da rinite caseosa (*Arch. it. di Laring.*, 1896, n. 3).
- ALAGNA - Sopra di un caso singolare di peritelioma del mascellare superiore, con invasione delle due cavità nasali (*La pratica otorinol.*, 1912).
- IDEM - Emoangioendotelioma del naso esterno (*Arch. it. di otol.*, XVIII, 1907).
- ALESSANDRI - Disarticolazione interscapolo-toracica per E. (*Bull. d. Soc. Lanciana*, 1905, f. 4).
- AMANN - Perithelioma ovarii (*Monat. f. Geb. und Gyn.*, XIV).
- AMSTRONG - E. del cuore (*Liverpool med. Institution*, 1912).
- APELT - Ueber die Endotheliom des Ovariums (*Hegar's Beiträge*, V).
- ARCOLEO - Su gli E. delle ossa (*Il Morgagni, arch.*, 1902).
- ARNOLD - Primäre Angiosarkome der Leber (*Ziegler's Beitr.*, VIII, 1890).
- ARNOLD und FLAISCHLEN - Ein Fall von Psammocarcinom des Ovariums (*Virch. Arch.*, LXXIX).
- BAGGIO - Un caso di emangioendotelioma perivascolare della lingua (*Annali de R. Istit. di Clin. chir. in Roma*, 1912).
- BARBOUR - Endothelioma of the ovary (*The Scott. Med. and Surg. J.*, 1905).
- BARTH - Ein Fall von Lymphangiosarkom des Mundbodens und Bemerkungen über die sog. Endothelgeschwülste (*Ziegler's Beitr.*, 1896, XIX, 462).
- BATTISTINI - Contributo allo studio dei tumori della gh. sottomascellare (*Per il XXV anno dell'inseg. chir. di Fr. Durante*, III, 1898, 103).
- BECK - Ein Endotheliom des Humerus (*Ziegler's Beitr.*, XXV, 1899, 547).
- BECKHAUS - Ein Blutgefässendotheliom mit Austretung in den erweiterten Gefässen eines diffus myomatösen Uterus (*Virchow's Arch.*, 1907, CXC, 177).
- BEHRENS - E. del condotto udit. (*Soc. Otol. di New York*, 1908).
- BELLATI - Sugli E. dell'ovaio (*Policl., sez. chir.*, 1895, 164).
- BENDA - Primäres Carcinom d. Pleura (*Deut. med. Woch.*, 1897).
- BERGER - Sur les endothéliomes des os (*Revue de chir.*, 1900).
- BEVACQUA - Tumori endoteliali della pelle (*Gazz. int. di med.*, 1911).
- BIAGI - Un caso di E. nella regione dell'amigdala linguale e brevi cenni sulla patologia di questa (*Atti della Clin. Ot. di Roma*, 1904, 107).
- BIASIOLI - Emoangioendotelioma del rinofaringe (*Atti del XV Congresso della Soc. It. di Laringol., otol. e Rinol.*, 1913).
- BIGGS - Endothelioma of the pleura (Proceedings of the New York Path. Soc., 189).
- BOLOGNESI - Endotheliom des Submaxillar-Speicheldrüse (*Langenbeck's Arch. f. klin. Chir.*, XCIII, 1910).
- BRAUN - Ueber die Endotheliome der Haut (*ib.* XLIII, 1892).
- BROECKAERT - Lymphangiosarcome (E. intra-lymphatique) développé dans un polype de la muqueuse nasale (*Revue d. Moure*, 1901).
- IDEM - E. ethmoïdal (*Annales de la Soc. de Méd. de Gand*, 1905).
- BROHNA - Contribution à l'étude des endothélioms de l'ovaire (*Rev. de Gyn. et chir.*, 1900).
- BRUCKNER - De l'E. de l'ovaire (*ib.*, 1901).

- BURCI - Di un angiosarcoma endoteliale della mammella (*Gazz. d. osp. e delle clin.*, 1896, n. 50).
- BURCKHARD - Ueber cystische ov. Tumoren endothelialer Natur (*Zeit. f. Geb. und Gyn.*, XL, 1899),
- CALAMIDA e CITELLI - E. della fossa nasale con tubercolosi (*Arch. it. di otol.*, XIII, 1902).
- IDEM - Un caso di peritelioma della mucosa etmoidale (*ib.*, XIII, 1902).
- CAMINITI - E. del seno mascellare (*Gazz. d. osped.*, 1913).
- CASAGLI - Sui c. d. ipernefromi e periteliomi del rene (*Arch. per le Sc. med.*, 1912).
- CASTELLANI - E. alveolare del retrofaringe (*La pratica otor.*, 1909).
- IDEM - Sugli E. del retrofaringe (*ib.*, 1911).
- IDEM - E. primitivo del padiglione dell'orecchio (*ib.*, 1913, 142).
- CHAMBARD - Du carcinome primitif des ganglions (*Rev. de méd.*, 1880).
- CIACCIO - Sopra un caso di sincizio - E. delle gl. linfatiche con studi e consideraz. sugli endoteli ed endoteliomi degli organi linfoidi (*Gazz. Sicil. di Med. e chir.*, 1908; *Virchow's Arch.*, 1909, CXCVIII, 422).
- CIGNOZZI - Due casi di E. dello stomaco (*La rif. med.* 1905).
- CITELLI - Su 10 casi di tumori maligni primitivi del faringe nasale (*Boll. d. mal. d. or., gola e naso*, 1911).
- COLEMAN - Endothelioma of the tonsil (*New York med. Record*, 1894).
- CRAMER - Ueber multiple Angiosarkome der Pia mater spinalis (*Diss. in*, Marburg, 1888).
- DAGONET - Tumeur de la dure-mère crânienne ayant les caractères du cylindrome (*Arch. de med. exp.*, 1892).
- DA GRADI e DE AMICIS - Un caso di E. primitivo delle gl. linfatiche (*Virchow's Arch.*, CCVII, 1912).
- DE CARLI - Una nuova varietà di tumore naso-faringeo (*Atti d. Clin. Otor. dell'Un. di Roma*, 1912).
- DE PAOLI - Beitrag zur Kenntniss der primären Angiosarcome der Niere (*Ziegler's Beit.*, 1890, VIII, 140).
- DONATH - Ein Beitrag zur Kenntnis der Sarkome und Endotheliome des Magens (*Virch. Arch.*, 1909, CXCV, 341).
- DRIESSEN - Untersuchungen über glykogenreiche Endotheliome (*Ziegler's Beitr.*, XII, 1893, 65).
- VAN DUYSE - Endo(péri)théliome tubuleux de l'antre d'Highmore (*Ann. de la Soc. de Med. de Gand*, 1894).
- IDEM - Endothéliome hyalogène (cylindrome) de la peau du nez (*Bull. de l'Acad. R. de méd. de Belgique*, IX, 1895).
- IDEM - Contribution à l'étude des E. de l'orbite (*ibid.*, 1895).
- IDEM - Un cas d'E. (perithéliome) de l'orbite (*Ann. de la Soc. de méd. de Gand* 1896).
- DUNDAS GRANT - E. du temporal (*Arch. int. de Laryng.*, 1911).
- DURANTE - Caso importante di cilindroma (*Boll. R. Accad. Med. di Roma*, 1885).
- ECKARDT - Ueber endotheliale Eierstockstumoren (*Zeit. f. Geb. und. Gyn.*, XII, 1889, 344).
- EPPINGER - E. de la pie mère, metastase à la plèvre, aux poumons et au péricarde (*Rev. de Sc. méd.*, VI, 1876).
- ERBEN - Cytologische und hämatologische Untersuchungen bei primären Endothelioma pleurae (*Zeit. f. Heilk.*, 1906).
- FEDERLIN - Ein Fall von Endothelioma ovarii (*Hegar's Beit.*, VIII).
- FRANKEL - Ueber prim. Endothelkrebs (Lymphangitis prolif. der Pleura) (*Berl. klin. Woch.*, 1892).
- FROMING - L'E. della rocca (*Zentr. f. Chir.*, 1912).
- GALLINA - Ein Fall von multiplen Endotheliom (Endothelkrebs) der Lymphdrüsen und Lymphbahnen (*Virch. Arch.*, 1903, CLXXII, 290).
- GAUCHER - De l'épithéliome primitif de la rate (*Th. de Paris*, 1883).

- V. GAZEN - Sul c. d. E. della pelle e gl. salivari e sui cistomi d'origine dentaria (Greifswald, 1912).
- GIANI - Sopra di un caso di E. del ganglio di Gasser (*Policl., s. ch.*, 1908, 425).
- GRAEFE - Zwei Fälle von E. bezw. Perithel. ovarii (*Arch. f. Gyn.*, LXXII, 1904).
- GRASSER - Ueber das primäre Endotheliom des Mittelohres, bezw. des Felsenbeins (*Zeit. f. Ohrenheilk.*, LIX, 1909).
- GUFFROY - Endothelioma ovarii (*In. Diss.*, Freiburg).
- HAEGER - Ausgebreitetes Endotheliom der inneren Meningen des Gehirns (*Monat. f. Psychiatrie und Neurol.*, XXX, 1911, 86).
- HANKE - Peritheliom des Lides bei Xeroderma pigmentosum (*Virch. Arch.*, CXLVIII).
- HEBB - Ein Fall von diffusen Endothelkrebs des Peritoneums (*Soc. Pat. of London*, 1894).
- VON HEINLETH - Beiträge zur Histologie der Perithelioma glandulae Caroticae (*Centr. f. allg. Path. und Anat. path.*, 1900).
- HEINRICIUS - Ein Fall v. Endothelioma lymphaticum ovarii (*Arch. f. Gyn.*, 1904, LXXIII, 323).
- HENSCHEN - Multiple Endotheliome der Dura spinalis im Bereich einer Pachymeningitis tuberculosa (*Beit. zur path. Anatomie*, 1910).
- HERZ - Zur Kenntniss des Endothelioms im Anschluss an ein Endothelioma ovarii (*Monat. f. Gyn.*, 1899).
- HILDEBRAND - Ueber das tubuläre Angiosarkom oder Endotheliom des Knochens (*Deut. Zeit. f. Chir.*, XXXI, 1891, 263).
- IDEM - Ueber Resection des Penis wegen eines Endothelioma intravasculare (*ib.*, XLVIII, 1898, 209).
- VON HIPPEL - Beitrag zur Casuistik der Angiosarkome (*Ziegler's Beiträge*, 1893, XIX, 370).
- V. HIRSCH-GERENT - Zwei Fälle von Endotheliom der Knochen (*In. Diss.*, Würzburg, 1910).
- HODENPYL - Tubular angiosarcoma (*Med. Record*, 1891).
- HOFMOHL - Sarcome endothélial de la plèvre (*Sem. méd.*, 1884).
- HOWARD and CRILE - A contribution to the knowledge of Endotheliome and Peritheliome of Bone (*Ann. of Surgery*, 1905).
- JUNGMANN - Ein Fall von Endothelioma d. Magens (*In. Diss.*, Würzburg, 1892).
- KÖNSCHAU - Ueber Endothelioma ovarii (*Centr. f. Gyn.*, 1896).
- KOTHNY - Emangioendotelioma in fegato cirrotico (*Frankf. Zeit. f. Path.*, X, 1912).
- KROMPECHER - Ueber die Geschwülste, insbesondere die Endotheliome des Hodens (*Virch. Arch.*, suppl., CLI, 1898).
- KRUKENBER - Beiträge z. Kenntniss der Perithelioma ovarii (*Zeit. f. Geb. und Gyn.*, XLI, 1903).
- KWOROSTANSKY - Endotheliom des Ovariums und der Tube (*Arch. f. Gyn.*, LXXXV, 1908).
- LANCEREAUX - Endotheliome de la choroïde et du péritoine (*Traité d'anat. path.*, t. II - III).
- LANDESBERG - Ueber einen eigenartigen Fall von cystische papillären Endotheliom der ovarien (*Jahrb. f. Geb. und Gyn.*, 1905).
- LANGE - Ein Fall von Endothelioma ovarii (*Arch. f. Gyn.*, 1903, 65).
- LASAGNA - Di un tumore del seno mascellare (*Atti del XIII Congr. Soc. Ital. di Laring.*, 1910).
- LEVITSKAIA - E. della congiuntiva (*Soc. Patol. di Pietroburgo*, 1912).
- LIGABUE - Contributo allo studio degli E. dell'ovaio (*Policl., s. chir.*, 1910, 15).
- LIMACHER - Ueber Blutgefässendotheliome der Struma mit einem Anhang über Knochenmetastasen bei Struma maligna (*Virch. Arch.*, 1898, CLI, suppl. 113).
- LINDNER - Ein Fall von Endotheliom der Dura mater mit Metastase in der Harnblase (*Zeitsch. f. Heilk.*, XXIII).
- LOFARO - Endothéliome développé sur un naevus dermoïde congénitale (*Arch. gén. de chirurgie*, 1910; *Deut. Zeitsc. für chir.*, 1910, CVI, 537).

- LOOSER - Zur Kenntniss der endothelialen Geschwülste der Kopfreion (speziell des Gaumens) (*Beitr. z. klin. char.*, 1906, LII, 261).
- MANASSE - Ueber die Endotheliome des Larynx (*Zeitsch. f. Ohrenh.*, 1910, LX).
- MANNEL - Fall von Hämangioendoth. perivascularis nasi (*In. Diss.*, 1906).
- MARCHAND - Ueber ein Endotheliom mit hyalinen Kugeln (Cylindrom) des Antrum Higmorei (*Ziegler's Beitr.*, XIII, 477).
- IDEM - Ueber die sog. Endotheliome der Speicheldrüsen und die epitheliale Mesenchymbildung (*Centr. f. Allg. Patho. und Path. Anat.*, XXI, 1910, 999).
- MARCKWALD - Ein Fall von multiplen, intravasculärem Endotheliom in den gesamten Knochen des Skelets (Myelom, Angiosarcom) (*Virch. Arch.*, 1895, CXLI, 128).
- MARTINI - Contrib. clin. e anat. patologico allo studio dei tumori misti di origine endoteliale delle gl. salivari (*Accad. Med. di Torino*, 1906; *Virch. Arch.* CLXXXIX, 337).
- MAURER - Ueber einen eigenthümlichen Fall von Angiosarkom (*In. Diss.*, Halle, 1883).
- MINNE - Endolymphatische plexiforme Endotheliome der Haut (*Jour. de Brux.*, 1909).
- MIODOWSKY - Sulla patologia dell'E. del temporale (*Arch. f. Ohrenh.*, 1906).
- MIRABEAU - Perithelioma ovarii cysticum (*Monat. f. Geb. und Gyn.*, X).
- MIZOKUCHI - Die Pleomorphie des Basalzellcarcinom (*In. Diss.*, Würzburg, 1908).
- MORPURGO - E. a formazioni ialine e cistiche (*Atti Accad. Sc. med. e natur. in Ferrara*, 1894-5, 57; *Zeitsch. f. Heilkunde*, 1895).
- MOST - Des tumeurs malignes du testicule et des métastases qu'elles déterminent (*Arch. f. Anat. und Phys.*, 1899).
- MÜLLER - E. multipli dei capillari sang. (*Virch. Arch.*, 1912, CCII).
- IDEM - Ueber carcinom und Endotheliom des Eierstockes (*Arch. f. Gyn.*, 1892, XLII).
- NARATH - Ueber ein pulsirendes Angioendotheliom des Fusses (*Langenbeck's Archiv*, L, 1895).
- NASUTI - Peritelioma dell'ovaio (*XX Congr. Soc. Ital. di chir.*, 1907).
- NEUMANN - Ueber Sarkome mit endothelialen Zellen (*Arch. d. Heilkunde*, 1872, XIII, 319).
- NORMANN - Endothelioma of the lesser omentum (*Dubl. Journ.*, 1892).
- PALAZZO - Sugli E. della parotide (*La Clin. Chir.*, 1909, 1634).
- PAPAIANO - Zur Kenntniss der Endothelialen und metastatischen Ovarialtumoren (*Monat. f. Geb. und Gyn.*, XX).
- PATERSON - Endothéliome du temporal (*Arch. Int. de Laryng.*, 1911).
- PENNISI - Condro-endotelioma del capo (*Policl.*, sez. ch., 1908, 441).
- PICK - Die von den Endothelien ausgehenden Geschwülste des Eierstocks (*Berlin. klin. Woch.*, 1894).
- PIERI - E. del testicolo simulante la tubercolosi dell'epididimo (*Policl.*, s. ch., 1908, 212).
- PIETRUSKY - Ueber einen Fall von carcinoma sarcomatodes des Hodens (*In. Diss.*, Greiswald, 1899).
- PILLIET - Fongus de la dure-mère, endothéliome (*Soc. anat. de Paris*, 1899).
- PODACK - Zur Kenntniss des sog. Endothelkrebses der Pleura (*Deut. Arch. f. Klin. Med.*, 1899).
- POLANO - Ueber Pseudoendotheliome des Eierstock (*Zeit. f. Geb. und Gyn.*, LI).
- POLLAK - Ueber die endothelialen Geschwülste der Nase und ihrer Nebenhöhlen (*Arch. f. Laryng.*, XXV, 3).
- IDEM - Zur Kenntniss des Perithelioma ovarii (*Monat. f. Geb. und Gyn.*, VI, 1898).
- POLLMANN - Ein Endotheliom der Pleura und des Peritoneums (*Ziegler's Beiträge*, XXVI, 37).
- POMORSKI - Endothelioma ovarii (*Zeit. f. Geb. und Gyn.*, 1890, XVIII).
- PORT - Endotheliom der rechten Brustseite (*Deut. med. Woch.*, 1908, 1494).

- PROCOPIO - Sarcoma a cell. gigantesche delle ovaia con zone di E. dei capillari sanguigni e degli spazi linfatici (*Arch. di ost. e gin.*, 1905).
- IDEM - Contributo anatomopatol. e clin. allo studio degli E. dell'ovaio (*ib.*, 1908).
- RADAEI - Emoangioendotelioma multiplo della cute con alterazioni multiple dello scheletro (*Lo Sperim.*, 1907, 685).
- RANDOLPH - A case of spontaneous arrest of growth in an endothelioma, with subsequent inflammatory absorption (*Amer. J. of the med. Science*, 1905).
- RAVENNA - Sui c. d. tumori endoteliali: gli emoangioendoteliomi del fegato (*Arch. per le Sc. med.*, 1905).
- IDEM - Gli E. delle meningi (*ib.*, 1907).
- RENNIE - E. dell'ipofisi cerebrale con infantilismo (*Brit. med. J.*, 1912).
- RIBBERT - Ueber das Endotheliom der Dura (*Virch. Arch.*, 1910, CC, 141).
- RIGHETTI - Peritelioma melanotico primitivo della gl. sottomascellare (*Lo Sperimentale*, 1911, 61).
- RINDFLEISCH und HARRIS - Endotheliom des Knochenmarks, 1886.
- RITTER - Der Fettgehalt in den Endotheliomen (Peritheliomen) des Knochens (*Deut. Zeit. f. Chi.*, 1899, L, 349).
- ROSINSCKI - Zur Lehre von den endothelialen ovarialtumoren (*Zeit. f. Geb. und Gyn.*, XXXV).
- ROSSOLINO - Endothelioma cylindromatodes (*Neurol. Centr.*, 1891).
- ROST - Per la diagnosi differenziale fra E. primitivo delle ossa e metastasi da ipernefroma (*Virch. Arch.*, 1912, CCVIII).
- ROSTHORN - Zur Kenntniss des Endothelioma ovarii (*Arch. f. Gyn.*, 1891).
- ROTBERG - Contr. allo studio del peritelioma della dura madre (*Przegl. chir. i ginek.*, 1912).
- ROTHMANN - Ein Fall von cystischen Endotheliom der männlichen Brust (*In. Diss.*, Würzburg, 1891).
- SAILER - Primary Endothelioma of the Left superior Pulmonary Vein, Pennsylvania, 1900.
- SANGIORGI - Sopra un raro caso di emangioendotelioma della carotide (*La Clin. chir.*, 1909, 1333).
- SCHINDT - Ueber einen Fall von Angiosarkom des harten Gaumes (*In. Diss.*, München, 1885).
- SCIAMANNA u. POSTEMPSKI - E. della corteccia cerebrale (*Centr. f. Chirurgie*, 1893).
- SCHREIER - Ein Fall von Adenoma endotheliale von Hansemann (Haemangioendotelioma intravasculare, Borst), mit besonderer Berücksichtigung seiner Histogenese (*Zeit. f. Krebsforschung*, IX, 1910).
- SCHULZ - Das Endothelcarcinom (*Arch. f. Heilkunde*, 1876).
- SILBERBERG - Ein Fall von Endothelioma uteri (*Arch. f. Gyn.*, 1902, 467).
- SPANGENBERG - E. del cavo nasofaringeo (*In. Diss.*, Strassburg, 1912).
- SPILLER - Emangioperitelioma multiplo del cervello (*J. of the amer. med. Assoc.*, 1912).
- SPIRO - Sul c. d. E. dei vasi linfatici dell'ovaio (*In. Diss.*, Giessen, 1912).
- SSERSZYNSKI - Kazuistyki srodfloniakow (*Przegląd chirurgiczny i ginek.*, VIII, 1913).
- STEINHAUS - Ein Fall von Endotheliom der unteren Kinnlade (*Medica*, 1901).
- IDEM - Ein Fall von interfazikulären Endotheliom des Unterkiefers (*Centr. f. Allg. Path. und Path. Anat.*, 1903, XIV, 81).
- STERNBERG - Ein Fall von multiplem Endotheliom — « Krukenberg'schem Tumor » — des Knochenmarks (*Centr. f. Allgem. Path. und Path. Anat.*, 1901, XII, 625).
- STOLZ - Ein Beitrag zur Lehre vom Endotheliom des Uterus (*Gyn. Rundschau*, 1910, 813).
- TAYLOR - Di un sarcoma endoteliale della corioidea (*Ann. di ottalm.*, 1891-2).
- TEDESCHI - Un caso di glaucoma per sarcoma endoteliale della corioidea (*Rass. delle Sc. med.*, 1890).

- TEIXEIRA von MATTOS - Zur casuistik des primären Pleuraendothelioms und über die Diagnose des Pleuralkrebses (*In. Diss.*, Freiburg, 1894).
- THEODORE - Beiträge zur Lehre von der Endotheliomen der äusseren Nase (*Zeit. f. Laryng., Rhin. und Grenzgeb.*, I, 1909).
- THÉVENOT - Des endothéliomes des os (*Rev. de chir.*, 1900).
- TILLEY - A case of endothelioma myxomatodes of the maxillary antrum (*The Lancet*, 1909).
- TISSIER - E. della dura-mère (*Soc. Anat. de Paris*, 1898).
- TONARERLI - Sopra gli E. delle gl. salivari (*Il Morgagni*, 1903).
- TONIETTI - E. delle cavità nasali (*Arch. ital. di otol.*, 1911).
- TORI - Sopra un caso di peritelioma del palato duro (*Riforma med.*, 1912).
- TORRINI - Contributo alla conoscenza degli E. della gl. sottomascellare (*Il Tommasi*, VI, 1911).
- IDEM - Contr. alla conoscenza dei tumori delle cavità nasali (Emolinfoangioendotelioma del sottosetto nasale) (*Atti della Clin. otor. di Roma*, 1911, 167).
- TROST - Ein Fall von Endothelioma intravasculare melanoticum (*In. Diss.*, Halle a/S., 1884).
- TROVATI - Contr. allo studio dell'E. dell'ovaio (*Ann. di ost. e gin.*, 1898).
- TUSINI - Sopra alcune varietà di E. (*Per il XXV anno di inse. ch. di Fr. Durante*, 1898, II).
- UFFREDUZZI - Un caso di peritelioma dell'ovaio (*La ginecol.*, 1905).
- IDEM - E. linfatico del cavo nasale (*La Clin. Chi.*, 1909, 1322).
- VENZA - Un caso di peritelioma del fegato (*XXII Congr. di Med. int.*, Roma, 1912).
- VOIGT - Zur Kenntniss des Endoth. ovarii (*Arch. f. Gyn.*, 1894-5).
- WAGGET - Otorrea bilaterale con E. del condotto udit. (*Soc. Otol. Britann.*, 1905).
- WATANABE - Endoth. intravasculare der Orbita (*Arch. f. Augenheilk.*, LVIII).
- WALTON e HOMAUS - E. cerebrale operato con successo (*Bost. med. and. surg. J.*, 1912).
- WICHERN - Ueber primäre Endotheliome der Pleuraperitonealhöhle, Tübingen, 1902.
- WILSON - E. di un testicolo ectopico in un pseudo-ermafrodita maschile (*Journ. of obstetr. and Gyn. of the British Empire*, XXIII, 1913, 142).
- WINTERNITZ and BOGGS - A unique coincidence of Multiple Subcutaneous Haemangio-Endothelioma, Multiple lymphangio-Endotelioma of the Intestinal Tract and Multiple Polypi of the stomach Undergoing Malignant Changes (*Bull. of the Johns Hopkins Hosp.*, XX, 1910).
- WOOD - Report of a case of metastatic endothelioma (*Ann. J. Med. Sc.*, 1905, 643).

